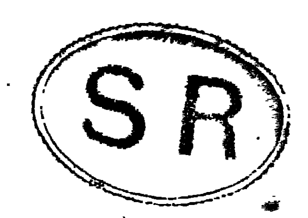
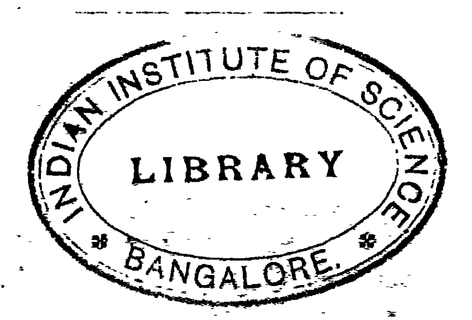


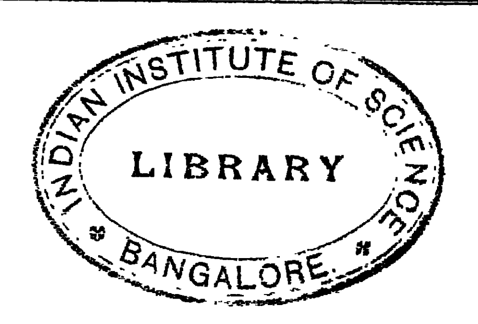
Die Methoden
der
exakten, quantitativen Bestimmung der Alkaloide

zusammengestellt von

Professor Dr. Anton Ritter von Korczyński
Privatdozent an der Universität Krakau



Berlin
Verlag von Gebrüder Borntraeger
W 35 Schöneberger Ufer 12a
1913



Buchdruckerei des Waisenhauses in Halle a. d. S.

Vorwort

Nicht selten kommt der Analytiker, welcher auf dem Gebiet der gerichtlichen oder pharmazeutischen, sowie auch anderen Gebieten der angewandten Chemie tätig ist, in die Lage, ein Alkaloid möglichst exakt quantitativ bestimmen zu müssen.

Die bezüglichen Methoden sind in der Literatur so zerstreut, daß es selbst dem wissenschaftlich arbeitenden Chemiker oft schwer fällt, sich über das ganze Gebiet genau zu informieren. Diese Zersplitterung trägt auch die Schuld, daß bei Ausarbeitung neuer Methoden oft alte mit wenig Abänderungen, die zum Teil nicht einmal als Verbesserungen gelten können, als neue eingeführt werden.

Die in der einschlägigen Literatur herrschende Verwirrung wird noch dadurch gesteigert, daß wir unter dem Titel „quantitative Bestimmung" sowohl den verschiedenen Methoden der Extraktion aus Rohmaterialien, der approximativen Bestimmung des Reinheitsgrades, wie auch den Methoden einer wirklich exakten quantitativen Analyse begegnen. Nur mit den zuletzt genannten befaßt sich das vorliegende Büchlein. Die Methoden der Extraktion aus Rohstoffen sollten den Gegenstand einer besonderen Monographie bilden; auf diesem Wege würde man mehr Klarheit in das fragliche Gebiet bringen.

In der pharmazeutischen Praxis handelt es sich oft nur darum, das aus den Drogen und galenischen Präparaten extrahierte Alkaloid nach Entfernung des Lösungsmittels entweder in crudo zu wägen, oder das Alkaloid bzw. die Gesamtmenge der Alkaloide maßanalytisch zu bestimmen. Da aber die diesbezüglichen Untersuchungsmethoden fortschreitend einer möglichst großen Exaktheit zustreben, so hoffe ich, daß meine Arbeit auch zum weiteren Ausbau dieses Kapitels der analytischen Chemie wird beitragen können.

Zur Bestimmung mancher Alkaloide gibt es schon jetzt exakte Methoden, welche den Ansprüchen der gerichtlichen Chemie vollkommen entsprechen; hie und da habe ich im Text, soweit es nötig schien, auch manche weniger exakte Methoden, die jedoch konventionelle Bedeutung besitzen, berücksichtigt.

In solchen Fällen, in denen es nur eine Methode gibt, mußte sie der Vollständigkeit halber angeführt werden, auch dann, wenn sie einer gründlichen Umarbeitung bedürftig erscheint, oder durch neue, vollkommenere ersetzt werden sollte. Methoden, welche sich als unkorrekt erwiesen haben, werden als solche nur flüchtig erwähnt.

Bei der Bearbeitung dieser Zusammenstellung habe ich auch die Absicht gehabt zu zeigen, wie viel noch auf diesem Gebiet zu machen wäre, wie viel verlockende Arbeit hier des pharmazeutischen Chemikers harrt; es haben mich ja meine Vorlesungen über pharmazeutische Chemie und die Leitung des Praktikums zum Verfassen des Werkchens gedrängt.

Da sich in der Fachliteratur bisher keine derartige Monographie findet, war ich ausschließlich auf Originalabhandlungen angewiesen, welche in den verschiedensten, oft schwer zugänglichen Zeitschriften publiziert wurden; mit Hilfe der Referatenliteratur wurde die Vollständigkeit der Angaben kontrolliert.

Ich bin mir dessen vollkommen bewußt, daß eine kritische Bearbeitung des ganzen Materials auf Grund eigener experimenteller Daten meiner Arbeit einen größeren Wert verleihen würde; eine von diesem Standpunkt aus in Angriff genommene Arbeit würde aber mehrere Jahrzehnte in Anspruch nehmen.

Und so übergebe ich das Büchlein schon jetzt der Öffentlichkeit. Möge es bei den Fachgenossen wohlwollende Aufnahme und nachsichtige Beurteilung finden und möge es trotz der Mängel, die ihm etwa anhaften, den von mir erwarteten Nutzen stiften.

Der Verfasser

Allgemeiner Teil.

Die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide durch Ermittelung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge.

Dem Versuch, die Menge eines Alkaloids maßanalytisch mittels Lösungen von Säuren bekannter Konzentration zu bestimmen, begegnen wir im Jahre 1847; Schlössing[1] war es, welcher die erste Bestimmung auf diesem Wege bei dem Nikotin im Tabaksdestillat ausgeführt hat.

Das Prinzip der Methode besteht bekanntlich darin, daß man das zu bestimmende Alkaloid in einem Überschuß eingestellter Säure löst und den Überschuß der Säure durch eingestellte Lauge mit Hilfe eines passenden Indikators zurücktitriert. Aber obwohl das Prinzip auf unanfechtbarer wissenschaftlicher Grundlage ruht, so kann man von vornherein — angesichts des allgemeinen Charakters dieser Basen — keine so scharfen Endreaktionen erwarten, wie es z. B. bei der Bestimmung von Schwefelsäure mittels Phenolphthalein oder Lackmus als Indikator in der anorganischen Maßanalyse der Fall ist. Das Verdienst, die ersten umfangreichen, auf exakter Basis ruhenden Untersuchungen ausgeführt zu haben, gebührt Kippenberger[2]; sie wurden mit einer großen Anzahl von Alkaloiden unter Zuhilfenahme der gebräuchlichsten Indikatoren durchgeführt und bilden die wichtigsten Errungenschaften der bisherigen Forschung auf diesem Gebiet. In den meisten früheren diesbezüglichen Arbeiten[3] steht den Resultaten keine genaue, zu Vergleichen brauchbare, d. h. theoretisch festgestellte Zahl gegenüber, denn fast immer beruft man sich darauf, daß das Wägen der auf die eine oder andere Weise aus dem Untersuchungsobjekt isolierten, als Alkaloid angesprochenen Substanz mit der maßanalytischen Bestimmung mittels Säure unter Anwendung dieses oder jenes Indikators übereinstimmende Resultate ergeben habe. Andere wieder gehen so weit, von vornherein eine maßanalytische Bestimmung des Alkaloids mit Säure unter Anwendung von Indikatoren als genau zu betrachten,

1) Ann. Chim. et Phys. (3) **19**, 230 (1847) Arch. d. Pharm. 1847, Bd. **101**, S. 63, 311.

2) Zeitschr. f. anal. Chemie **39**, 201.

3) Eine Zusammenstellung der älteren Literatur findet man bei Kippenberger l. c. vgl. auch Astruc Compt. rend. **133**, 98; Leroy Ann. d. chim. et phys. [7] **21**, 121.

wobei irgendeinem der bekannteren Indikatoren der Vorzug erteilt wird, angeblich weil derselbe bei dem betreffenden Alkaloid eine besonders scharfe Erkennung des Neutralisationspunktes ermögliche. Man vermißte auch in den diesbezüglichen Arbeiten die Angabe, ob die angewandte Indikatormenge in der wässerigen Verdünnung gegenüber den zur Benutzung gelangenden Normallösungen — die meisten verwenden $^1/_{100}$-Normallösungen — auf Empfindlichkeit eingestellt ist; man hat sich gewöhnt, für die meisten Fehler die „allgemeine Unempfindlichkeit“ des Indikators verantwortlich zu machen.

In der oben angeführten Arbeit hat Kippenberger bei der maßanalytischen Bestimmung einer Reihe von Alkaloiden, welche in 0,2prozentiger Lösung vorlagen, die Empfindlichkeit verschiedener Indikatoren genau bestimmt und die Ergebnisse seiner Untersuchungen in folgender Tabelle zusammengestellt.

Jodeosin bewährt sich besonders gut bei:

Atropin, Akonitin, Veratrin, Kodein, Emetin und Koniin.

Weniger gute, aber immerhin brauchbare Resultate werden erzielt bei:

Strychnin, Bruzin, Pelletierin, Nikotin, Morphin, Kokain.

Ungeeignet ist es bei:

Papaverin, Narzein, Spartein, Chinin, Narkotin, Koffein.

Jodeosin wurde, wie üblich, in ätherischer Lösung zu der wässerigen untersuchten Flüssigkeit gegeben, und nach sukzessivem Zusatz der Titerflüssigkeit wurde jeweilig durch kräftiges Schütteln die Einwirkung des Indikators bewirkt. Andere Indikatoren wurden in wässeriger Lösung in der üblichen Konzentration angewandt.

Methylorange und Äthylorange gaben nur bei Atropin, Emetin und Koniin annähernd genaue Zahlen.

Azolitmin läßt sich gut verwenden bei:

Strychnin, Bruzin, Atropin, Akonitin, Emetin, Koniin, Spartein, Chinin und Kodein.

Weniger gute Resultate liefert es bei:

Kokain, Pelletierin und Morphin.

Es ist ungeeignet bei:

Narzein, Narkotin, Thebain, Nikotin, Papaverin, Koffein.

Uranin eignet sich bei:

Atropin, Thebain, Kodein, Emetin, Pelletierin, Nikotin, Koniin, Kokain, Chinin und Spartein.

Es eignet sich weniger gut bei:

Strychnin, Bruzin, Akonitin, Veratrin.

Ungeeignet ist es bei:

Narkotin, Papaverin, Narzein, Koffein.

Hämatoxylin gibt gute Resultate bei:
Strychnin, Bruzin, Atropin, Akonitin, Veratrin, Kodein, Emetin, Koniin, Kokain und namentlich bei Spartein und Chinin; bei den anderen untersuchten Alkaloiden ist es ungeeignet.

Phenolpthalein läßt sich nur bei Spartein anwenden. Die anderen von Kippenberger untersuchten Alkaloide lassen sich mit Hilfe dieses Indikators nicht bestimmen.

Koschenille eignet sich bei:
Strychnin, Bruzin, Atropin, Morphin, Akonitin, Veratrin, Thebain, Kodein, Emetin, Pelletierin, Nikotin, Koniin, Kokain.

Lackmoid[1] ist brauchbar bei:
Atropin, Morphin, Veratrin, Papaverin, Thebain, Kodein, Emetin, Pelletierin, Nikotin, Koniin, Chinin, Narkotin und Kokain, eignet sich dagegen weniger gut bei Strychnin und Bruzin.

Alkannin eignet sich gut bei Spartein und wird auch bei Koniin zu verwenden sein, doch wirkt die Unbeständigkeit der Farbenerscheinungen störend.

Kongorot eignet sich nur bei Koniin.

Übersichtlichkeitshalber werden die für die Praxis wichtigen Resultate der diesbezüglichen Untersuchungen Kippenbergers in folgender Tabelle zusammengestellt. Die am besten sich eignenden Indikatoren werden durch Sperrdruck gekennzeichnet.

Akonitin: Azolitmin, Jodeosin, Hämatoxylin, Koschenille.
Atropin: Lackmoid, Uranin, Jodeosin, Azolitmin, Hämatoxylin, Koschenille.
Bruzin: Koschenille, Jodeosin, Hämatoxylin, Azolitmin.
Emetin: Jodeosin, Koschenille.
Chinin[1]**:** Azolitmin, Hämatoxylin, Uranin, Lackmoid + Äther.
Kodein: Jodeosin, Lackmoid, Uranin, Hämatoxylin, Koschenille.
Kokain: Lackmoid, Uranin, Koschenille, Hämatoxylin.
Koniin: Jodeosin, Koschenille, Lackmoid, Kongorot.
Morphin: Lackmoid, Uranin, Jodeosin, Azolitmin, Hämatoxylin, Koschenille.
Narkotin: Lackmoid (Methylorange).
Nikotin: Lackmoid (Jodeosin, Uranin, Koschenille).
Papaverin: Lackmoid.
Pelletierin: Koschenille, Uranin.
Spartein: Hämatoxylin, Azolitmin, Phenolphthalein, Alkannin.
Strychnin: Azolitmin, Jodeosin, Hämatoxylin, Koschenille.
Thebain: Jodeosin, Koschenille, Uranin, (Lackmoid).
Veratrin: Lackmoid, Jodeosin, Hämatoxylin, Koschenille.

1) Vgl. die späteren Untersuchungen von Messner.

Bei seinen Untersuchungen verfuhr Kippenberger auf die Art, daß er ca. 0,1 g des Alkaloids gelöst in 50 ccm $^{n}/_{50}$-Schwefelsäure mit wässeriger Indikatorlösung versetzte (Jodeosin bildet hier die Ausnahme) und mit $^{n}/_{50}$-Kalilauge den Säureüberschuß titrierte.

Messner[1] hat die Brauchbarkeit mancher Indikatoren bei der maßanalytischen Bestimmung der Chinaalkaloide untersucht. Da seine Beobachtungen nicht nur in bezug auf diese Verbindungsklasse von Bedeutung sind, führen wir sie zum Teil an.

Azolitmin, Koschenille sind nach ihm für die Bestimmung der Chinaalkaloide nicht zu empfehlen; Kongo ist unbrauchbar, ebenso Methylorange in rein alkoholischer Lösung. Hämatoxylin ist seiner Meinung nach ebenfalls kein Indikator, mit welchem man exakte Resultate erhalten könnte; bei völlig korrekter Behandlung kann es „den Analytiker, der auf Schärfe und Genauigkeit seiner Analysenresultate sehen muß, in gelinde Verzweiflung bringen“. Seine Ansicht begründet er damit, daß es unmöglich sei, ohne Willkür das Ende der Titration zu bestimmen. Zuweilen tritt nämlich der Umschlag des Indikators von Gelblich in Blaßviolett scharf ein, wobei die Farbe anhält, zuweilen tritt der Umschlag langsam und undeutlich ein oder verschwindet fast sofort oder nach einigen Sekunden wieder. Dieses Auftreten der Färbung und das Wiederverschwinden derselben ist nach einer Reihe von Tropfen der $^{n}/_{10}$-Kalilauge immer wieder zu beobachten.

Schüttelt man Wasser und Äther mit einigen Tropfen Jodeosinlösung kräftig durch und überläßt das Gemisch der Ruhe, so tritt fast momentan eine Trennung der wässerigen und ätherischen Schicht ein. Messner hat sich überzeugt, daß sich der Vorgang bei Anwesenheit der meisten Alkaloide ebenso verhält; überläßt er aber bei Anwesenheit von Chinaalkaloiden das Gemisch nach kräftigem Schütteln der Ruhe, so klärt sich die wässerige Schicht nur sehr langsam. Sie ist mit einer Emulsion staubfeiner Ätherbläschen erfüllt, welche ein Hindurchsehen und somit auch eine Beobachtung der Färbung erschweren oder ganz verhindern. Umgehen läßt sich dagegen das Abwarten der Klärung nicht, da die Äthertröpfchen rot gefärbt bleiben, auch wenn die wässerige Schicht während des Titrierens schon sauer und farblos geworden ist und der farblosen Schicht einen rötlichen Schein verleihen. Wurde zu dieser Schütteltitration der Chinabasen alkoholhaltiger Äther angewandt, so litt darunter die Schärfe des Umschlages. Über Lackmoid als Indikator bei der Bestimmung der Chinaalkaloide urteilt derselbe Forscher dahin, daß man einwandfreie Resultate nur dann erhält, wenn man mit Äther das Schüttelverfahren einschlägt. Während bei Verwendung von Jodeosin in Anwesenheit von freier Säure die wässerige Schicht farblos und der Äther mehr oder weniger

1) Zeitschr. f. ang. Chemie **16**. 444ff. [1903].

rötlich erscheint, in Anwesenheit von freiem Alkali aber die wässerige Schicht rosarot und der Äther farblos ist, so ist bei Verwendung von Lackmoid in Anwesenheit von freier Säure die wässerige Lösung fast farblos, der Äther rot, in Anwesenheit von freiem Alkali die wässerige Lösung blau, der Äther blaßrot oder farblos. Die Folge davon ist, daß bei Anwesenheit von freier Säure beim Schütteln die Mischung rot, bei Anwesenheit von freiem Alkali blau aussieht. Titriert man also z. B. eine saure Lösung unter Verwendung von Äther und Lackmoid, so erkennt man schon beim Schütteln am Übergang der Färbung von Rot in Blau das Ende der Titration und kann dann die Bestimmung beendigen, indem man nach teilweiser Klärung der wässerigen Schicht, falls dieselbe blau (also übertitriert) ist, tropfenweise Salzsäure zufließen läßt, bis die Blaufärbung verschwunden ist.

Zu diesem Verfahren muß aber besonders gereinigtes Lackmoid angewandt werden.

Zur Reinigung des käuflichen Lackmoids wird von Messner folgender Weg eingeschlagen: 10 g käufliches Lackmoid wird fein gepulvert und mit 1 Liter Wasser 3 Stunden lang auf dem Dampfbad erhitzt. Die erhaltene blaue Lösung wird nach dem Erkalten filtriert und mit Äther extrahiert. Aus der so erhaltenen roten ätherischen Lösung wird das Lackmoid durch Abdestillieren des Äthers gewonnen. Ausbeute ca. 4 g. Als Indikatorflüssigkeit benutzt man eine Lösung von 0,2 g reinem Lackmoid in 100 ccm Alkohol von 90 %. Die rote Lösung ist äußerst empfindlich gegen Alkalien und wird sehr leicht blau, wenn sie in Gläsern aufbewahrt wird, die Spuren von Alkali abgeben.

Titration in alkoholischer Lösung. Die Untersuchungen Messners haben erwiesen, daß bei Verwendung von gereinigtem Lackmoid als Indikator dieser Vorteil sich ergibt, daß man nicht auf die Schütteltitration angewiesen ist. In alkoholischer Lösung ist der Umschlag von Rot in Blau und umgekehrt so scharf, daß er bei der Bestimmung der Chinabasen kaum einen Zweifel aufkommen läßt, besonders wenn man auf rein Rot titriert. Es ist daher immer eine genügende Menge Alkohol zu verwenden, damit die alkoholische Flüssigkeit durch die nötige $^{n}/_{10}$-Lösung nicht zu sehr verdünnt werde. Je höher gegen das Ende der Titration der Alkoholgehalt der zu titrierenden Flüssigkeit, desto schärfer ist auch der Farbenumschlag, während anderseits eine starke Verdünnung mit Wasser den Umschlag beeinträchtigt.

Messner hat auf die beschriebene Art Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin titriert und exakte Resultate erhalten.

Die Säureempfindlichkeit des Lackmoids ist in alkoholischer Lösung so herabgedrückt, daß man sogar schwache Basen, wie die Chinaalkaloide, neben schwachen Säuren, wie z. B. Essigsäure und Gerbsäure, so titrieren kann, als ob die genannten Säuren nicht vorhanden wären.

Man stellt sich eine $^{n}/_{20}$ alkoholische Chininlösung und eine $^{n}/_{20}$ alkoholische Essigsäure her. 20 ccm Chininlösung mit 40 ccm Alkohol und einigen Tropfen des Indikators versetzt, verlangen 10 ccm $^{n}/_{10}$-Salzsäure zum Eintritt der Rotfärbung. Diese Lösung benutzt man als Vergleichsflüssigkeit für einen Versuch, bei welchem man 20 ccm Chinin-

lösung mit 40 ccm Alkohol und 20 ccm der alkoholischen $^{n}/_{20}$-Essigsäure vermischt hat; man wird auch diesmal 10 ccm $^{n}/_{20}$-Salzsäure verbrauchen, nur geht der Umschlag etwas langsamer vor sich. — Die Titration von Chinintannat verlangt mehr Übung. Die Titration wird in einer bis ca. 35° erwärmten alkoholischen Lösung ausgeführt; den Endpunkt bildet der Übergang von Grün in Braunrot.

Wie man in den Verbindungen der Chinaalkaloide mit schwachen Säuren unter Verwendung von Lackmoid in alkoholischer Lösung die Base titrieren kann, so kann man umgekehrt schwache (und starke) Säuren neben schwachen Basen bestimmen, wenn man in alkoholischer Lösung unter Benutzung von Poirriers Blau G4B (von A. Poirrier & G. Delsace in Paris) titriert.[1] Wirklich scharfe Resultate erhält man nur in rein alkoholischer Lösung, die bei der Titration durch die wässerige Titerflüssigkeit nicht zu sehr verdünnt werden darf. Unter Umständen wird es sich deshalb empfehlen, mit alkoholischer Normallauge zu arbeiten.

Bei der Verwendung von Poirriers Blau hat man zu berücksichtigen, daß der Farbstoff in alkalischer, alkoholischer Lösung bei Luftzutritt sehr schnell unter Entfärbung oxydiert wird und daß er in alkoholischer Lösung ungemein säureempfindlich ist, wie z. B. gegen Kohlensäure. In Berücksichtigung dieser Tatsachen muß man die Titration mit Poirriers Blau in einer verschließbaren Flasche vornehmen.[2]

Will man z. B. Chininhydrochlorid bestimmen, so gibt man in eine 150 ccm fassende Flasche (mit eingeschliffenem Glasstöpsel) 100 ccm Alkohol, einige Tropfen Poirriers Blau und tropfenweise so viel $^{n}/_{10}$-Kalilauge, bis die Blaufärbung verschwunden ist und beim Umschütteln nicht mehr zurückkehrt. Alsdann gibt man die genau abgewogene Menge (ca. 1 g) Chininhydrochlorid zu und läßt $^{n}/_{10}$-Kalilauge bis zum Eintritt der Rotfärbung zufließen. Die Anwesenheit des Chinins hat keinen Einfluß auf den Umschlag, man titriert auf diese Weise nur die vorhandene Salzsäure des Chininhydrochlorids.

Rupp und Segers[3] schlagen vor, dort, wo es sich um farblose oder annähernd farblose Lösungen handelt, Dinitrophenolphthalein oder praktischer und einfacher p-Nitrophenol als Indikator bei der Bestimmung von Chinabasen zu verwenden. Falls stärker gefärbte Lösungen vorliegen, vermag Tetrachlortetrabromphenolphthalein gute Dienste zu leisten.

Indirekte Methode von Falières.[4] Ehe die Resultate der exakten Untersuchungen Kippenbergers bekannt wurden und die Errungenschaften der analytischen Forschungen auf diesem Gebiet ein Bild boten, wie wir es auf Seite 1 geschildert haben, hat Falières einen indirekten Weg eingeschlagen, um den Schwierigkeiten der gewöhnlichen maßanalytischen Bestimmung aus dem Wege zu gehen und die Schärfe der Endreaktion von störenden Einflüssen möglichst unabhängig zu machen.

Seine Methode — die allerdings einer gründlichen Nachprüfung bedarf — beruht auf der Titration der in einer wässerigen Alkaloidsulfatlösung

1) Messner l. c.
2) Vgl. Runne, Apoth.-Ztg. **24**, 662 [1909]; **25**, 137 [1910].
3) Apoth.-Ztg. **22**, 748 [1907].
4) Compt. rend. **129**, 110 [1899].

enthaltenen überschüssigen Schwefelsäure vermittelst einer eingestellten ammoniakalischen Kupferoxydlösung. Letztere wird folgendermaßen bereitet: 10 g Kupfersulfat werden in 500 ccm Wasser gelöst und so viel Ammoniak hinzugefügt, bis der anfangs entstandene Niederschlag sich vollkommen auflöst. Man füllt mit Wasser auf 1000 ccm, filtriert und bestimmt den Wirkungswert mit $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure.

Um die Menge eines abgeschiedenen Alkaloids zu bestimmen, löst man es in überschüssiger $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure (auf 0,1 g etwa 20 ccm), stellt das die Lösung enthaltende zylindrische Gefäß auf einer schwarzen Unterlage und titriert mit der ammoniakalischen Kupferoxydlösung bis zur Entstehung einer bleibenden Trübung. Die Menge der dabei verbrauchten ammoniakalischen Kupferoxydlösung entspricht der überschüssigen, durch das Alkaloid ungebundenen Schwefelsäure. Diese, von der Gesamtmenge der Säure subtrahiert, ergibt die Quantität der gebundenen Säure und hiermit durch einfache Rechnung das Gewicht des freien Alkaloids.

Falières hat auf diesem Wege die Alkaloide: Spartein, Kodein, Morphin, Cinchonin, Cinchonidin, Chinin, Strychnin, Bruzin und Veratrin angeblich mit sehr gutem Erfolg quantitativ bestimmen können.

Gordin[1] hat es vorgeschlagen, die Alkaloide aus der mineralsauren Lösung vermittelst Wagner'schen oder Mayerschen Reagenses (Jod-Jodkalium resp. Kalium-Quecksilberjodid) zu fällen, den Niederschlag abzufiltrieren, bei der Anwendung des ersteren mit Thiosulfat zu entfärben und im Filtrat den Überschuß der Säure maßanalytisch zu bestimmen. Wie aber Kippenberger nachgewiesen hat, können bei dieser Methode Fehler bis 227 % entstehen, was darauf zurückzuführen ist, daß die Niederschläge wechselnde Mengen der Säuren enthalten.

Aus obiger Zusammenstellung ersieht man, daß die Methode der maßanalytischen Bestimmung der Alkaloide durch Ermittelung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge sich wohl noch in mancher Beziehung wird vervollkommnen lassen.

Jodometrische Bestimmung der Alkaloide.

Die direkte Titrierung mit Jod wurde von R. Wagner eingeführt[2]; sie beruhte auf der Eigenschaft einer großen Anzahl von Alkaloiden, mit Jod konstant zusammengesetzte unlösliche Verbindungen sog. Perjodide zu geben. Sie hat sich jedoch als unbrauchbar erwiesen[3], weil die Voraussetzung, daß ein Alkaloid nur ein einziges Perjodid bilde, nicht zutrifft.

Dagegen dürfte nach den vorliegenden Untersuchungen die **Jodometrische Säuretitrierung** brauchbare Resultate liefern und namentlich dann Anwendung finden, wenn die Alkaloide in stark gefärbtem Zustand

1) Berichte d. deutsch. chem. Ges. 32, 2871 [1900].

2) Jahrb. d. Chem. 1861 S. 867.

3) Mohr, Titriermethoden, V. Aufl. S. 340; Schweissinger, Arch. d. Pharm. 224, 610 [1885].

vorliegen, infolgedessen der Farbenumschlag des Indikators bei der alkalimetrischen Bestimmung nicht scharf hervortritt.[1]

Einem Vorschlag Kjeldahls[2] folgend, hat Christensen[3] diese Methode zum Titrieren der Alkaloide benutzt. Es wird dabei so verfahren, daß man eine gewisse Menge des Alkaloids in einem Überschuß von $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure und verdünntem Alkohol löst und hierauf mit Wasser bis auf 50 ccm verdünnt und 50 ccm gewöhnlichen Alkohol zugibt. Diese Mischung versetzt man dann weiter mit einem Überschuß von Jodkalium (1 : 15) und jodsaurem Kalium (1 : 25), wodurch der Säureüberschuß — d. h. jenes Mehr, als was normalem Alkaloidsulfat entspricht — auf die Salze nach der bekannten Gleichung:

$$3\,H_2SO_4 + 5\,KJ + KJO_3 = K_2SO_4 + 3\,J_2 + 3\,H_2O$$

reagiert.

Das hierdurch gebildete Jod wird in der weingeistigen Flüssigkeit nicht gefällt und läßt sich, sei es in freiem Zustand oder als Perjodid gebunden, durch Titrieren mit Natriumthiosulfat bestimmen, indem dieses tropfenweise bis zum Verschwinden der gelben Farbe hinzugegeben wird.

Subtrahiert man die dem Natriumthiosulfat entsprechende Schwefelsäure von den vor dem Titrieren zugesetzten ccm $^1/_{10}$-Normalsäure, so findet man, wieviel Säure verbraucht worden ist, um das Alkaloid zu neutralisieren, und die Menge des letzteren ist hiermit bestimmt. Waren z. B. vor dem Titrieren A ccm $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure zugesetzt und dann a ccm $^1/_{10}$-Normalthiosulfat angewandt, so findet man mit Hilfe der Äquivalentzahl V die Alkaloidmenge $= \frac{V\cdot(A-a)}{10\,000}$.

Beispiel. Chinin in 30 ccm $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure gelöst, verbrauchte bei der besprochenen Arbeitsweise 19,4 ccm $^1/_{10}$-Normalthiosulfat, folglich neutralisieren 10,6 ccm obiger Säure die in ursprünglicher Lösung sich befindende Alkaloidmenge. Da V (das Molekulargewicht des wasserfreien Chinins) = 324 ist (C = 12, N = 14, O = 16), so berechnet sich die Menge des wasserfreien Alkaloids zu 0,3434 g.

Nach Jörgensen[4] tritt der Übergang von Gelb zu Farblos sehr scharf hervor, so daß man in der Regel mit einer Genauigkeit von 1 bis 2 Tropfen titrieren kann, was gegenüber den hohen Äquivalentzahlen der Basen von besonderer Bedeutung ist. Nur Schwefelsäure vermag unter den obwaltenden Verhältnissen die Alkaloidbasen vollkommen zu binden; deshalb sind Salze anderer Säuren, die durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzt werden könnten, zu eliminieren.

Christensen behauptet, daß alle Pflanzenalkaloide, mit Ausnahme von Pilocarpin, Narkotin, Teobromin und Koffein, sich nach der be-

1) Beckurts, Festschrift des d. Apotheker-Vereins [1896].
2) Meddlelser for Carlsberg Laboratoriat 1883 **2**, 19.
3) Chem.-Ztg. **1890**, 1346; Ber. d. d. chem. Ges. **23** R, 710.
4) Journ. f. prakt. Chemie **14**, 241 [1876].

schriebenen Methode bestimmen lassen. Da bei ihr die Perjodide in Lösung bleiben, ist sie nicht mit den Fehlern des Gordinschen Verfahrens (s. S. 7) behaftet.

Maßanalytische Fällungsmethoden.

Sowohl die Methode von F. F. Mayer[1], nach welcher die Alkaloide vermittelst eingestellter Kalium-Quecksilberjodidlösung titriert werden, wie auch die von Zinofsky[2], bei welcher Phosphormolybdänsäure angewandt wird, ist unbrauchbar.[3]

Wie aber E. Elvove[4] erwiesen hat, lassen sich vermittelst der Volhardschen Methode die Alkaloide indirekt bestimmen. Zur Ausführung der Bestimmung versetzt man die Lösung des Alkaloids mit Salzsäure, dampft auf dem Wasserbad zur Trockne und dann noch zweimal nach Zusatz von je 5 ccm Alkohol ein. Dann nimmt man den Rückstand mit Wasser auf und titriert die Lösung mit $^1/_{10}$-Normalkalilauge und Phenolphthalein als Indikator. Fällt hierbei das Alkaloid aus, so wird filtriert und im Filtrat, nach Ansäuern mit Salpetersäure, die Salzsäure nach Volhard titriert. Elvove erhielt gut übereinstimmende Resultate bei Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin, Strychnin, Bruzin, Kokain, Morphin, Kodein, Narkotin, Atropin, Hydrastin, Pilocarpin. Es wurde eine große Zahl von Kontrollanalysen bei sehr verschiedenen Konzentrationen ausgeführt.

G. Heikel[5] hat versucht, die Methode, welche auf der Fällung mit Mayerscher Lösung beruht, derart zu modifizieren, daß er die Alkaloide mittels großen Überschusses an Reagens ausfällt und das in Lösung gebliebene Quecksilber zurücktitriert. Die Bestimmung des in Lösung gebliebenen Quecksilbers geschieht durch Überführen in reaktionsunfähiges $Hg(CN)_2$ mittels einer bekannten Menge KCN-Lösung und Rücktitrieren mit Silbernitratlösung. Im Vergleich zur alten Methode ist sie als eine wesentliche Verbesserung anzusehen; trotzdem vermag sie keine ganz genauen Resultate zu liefern.

Polarimetrische Bestimmung.[6]

Biot[7] hat im Jahre 1835 den Begriff der spezifischen Drehung als Maß der optischen Aktivität eingeführt. Er bezeichnete damit denjenigen Drehungswinkel $[\alpha]$, welchen eine Flüssigkeit zeigen muß, wenn sie in dem Volumen von 1 ccm 1 g aktive Substanz enthält und in einer Schicht von 1 dcm Länge auf den polarisierten Strahl wirkt.

---

1) Amer. Journ. of Pharm. **1863**, 6.
2) Pharm. Zeitschr. f. Rußland **1872**, II 84.
3) Beckurts Festschrift d. deut. Apothekervereins [1896] S. 168.
4) Journ. Americ. Chem. Soc. **32**, 132 [1910].
5) Chem.-Ztg. **32**, 1149ff. [1908].
6) Vgl. Landolt, Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen. Braunschweig.
7) Mem. de l'Ac. **13**, 116 [1835].

Bei an und für sich flüssigen aktiven Körpern ergibt sich die spezifische Drehung aus der Formel

$$[\alpha]=\frac{\alpha}{l\cdot d} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad \mathrm{I},$$

worin bezeichnet: α den für einen Lichtstrahl von bestimmter Wellenlänge gemessenen Drehungswinkel, l die Länge der Beobachtungsröhre, ausgedrückt in Dezimetern, d die Dichte der Flüssigkeit, bezogen auf Wasser von 4° als Einheit.

Bei Bestimmung dieser Größen wird als Normaltemperatur gewöhnlich 20° angewandt. Die auf gegebenes Licht und Temperatur sich beziehende spezifische Drehung (z. B. $[\alpha]_D^{20°}$)[1] einer flüssigen aktiven Substanz stellt eine für dieselbe charakteristische konstante Zahl dar.

Für Lösungen optisch aktiver Körper in indifferenten (inaktiven) Lösungsmitteln ist

$$[\alpha]=\frac{\alpha\cdot 100}{l\cdot c} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad \mathrm{II},$$

wobei c die Anzahl Gramme aktiver Substanz in 100 ccm Lösung (Konzentration) bedeutet; oder

$$[\alpha]=\frac{\alpha\cdot 100}{l\cdot p\cdot d} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad \mathrm{III},$$

wobei p = Prozentgehalt an aktiver Substanz in 100 g der Lösung, indem $p\cdot d=c$ ist.

Nur bei wenigen aktiven Körpern (z. B. Rohrzucker) ist das spezifische Drehungsvermögen eine konstante Größe, meistens ändert sich der Wert durch gewisse Einflüsse in mehr oder minder starkem Grade, und zwar ist es abhängig von der Konzentration, von der Natur des Lösungsmittels, von der Temperatur.

Ist, wie z. B. beim Rohrzucker, in weiten Grenzen der Konzentration die spezifische Drehung konstant, so läßt sich aus II die Konzentration

$$c=\frac{100\cdot\alpha}{l[\alpha]}$$

bestimmen.

Bei den meisten Alkaloiden wechselt das spezifische Drehungsvermögen in sehr bedeutendem Grade mit der Natur des Lösungsmittels, der Temperatur und Konzentration.

Falls aber das spezifische Drehungsvermögen für die reinen Substanzen bekannt und innerhalb der anwendbaren Konzentrationen nicht allzu großen Veränderungen unterworfen ist, lassen sich sogar Gemische aktiver Substanzen analysieren.

Zu dem Zweck wägt man von dem Gemisch zweier aktiver Substanzen c Gramm ab, löst zu 100 ccm, bestimmt in einer Röhre von l Dezimeter

1) Meistens benutzt man homogenes Natriumlicht, Fraunhofersche Linie F.

Länge den Drehungswinkel α und berechnet hieraus die spezifische Drehung

$$[\alpha]=\frac{100\cdot\alpha}{l\cdot c}$$

des Gemisches. Enthält das letztere x Prozent des einen Bestandteils, dessen spezifische Rotation $[\alpha]_x$ sein soll, und $y=100-x$ Prozente des anderen Bestandteils mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_y$, so ist:

$$x[\alpha]_x+(100-x)[\alpha]_y=100[\alpha],$$

mithin

$$x=100\frac{[\alpha]-[\alpha]_y}{[\alpha]_x-[\alpha]_y}.$$

Auf diese Weise lassen sich Gemische beliebiger aktiver Substanzen analysieren[1], vorausgesetzt, daß das spezifische Drehungsvermögen für die reinen Substanzen bekannt ist und daß es sich innerhalb der anwendbaren Konzentration nicht allzusehr verändert. Mit Rücksicht darauf wendet man nicht zu große Konzentrationen an.

Als Beispiel möge das Verfahren dienen, welches Hesse[2] benutzt hat, um die Menge des Cinchonidinsulfats im käuflichen, von anderen Alkaloiden nahezu freien Chininsulfat zu bestimmen.

Er verfuhr in der Weise, daß er von dem untersuchten Sulfat eine 2 g wasserfreiem Salz entsprechende Menge in einem 25 ccm-Kölbchen abwog, 10 ccm Normalsalzsäure hinzufügte und mit Wasser bei 15° C zur Marke auffüllte. Nach Auflösung des Salzes wurde gut durchgemischt, die Lösung direkt in das 220 mm lange Mantelrohr filtriert und bei 15° im Wildschen Polaristrobometer polarisiert. Bezeichnet α den Drehungswinkel des wasserfreien Chininsulfats unter diesen Verhältnissen (beobachtet wurde $\alpha=-40{,}309^0$), β den Drehungswinkel des wasserfreien Cinchonidinsulfats (beobachtet wurde $\beta=-26{,}598^0$), γ endlich den entsprechenden Drehungswinkel des in Untersuchung gezogenen Gemisches beider Sulfate, so ergibt sich die Menge des in der Gewichtseinheit des Gemisches vorhandenen Cinchonidinsulfats y zu

$$y=\frac{\alpha-\gamma}{\alpha-\beta}=\frac{-40{,}309-\gamma}{-13{,}711},$$

während die Menge des Chininsulfats beträgt:

$$x=\frac{\gamma-\alpha}{\alpha-\beta}=\frac{\gamma+40{,}309}{-13{,}711}.$$

Äußerst schwierig ist es dagegen, ein Gemenge von drei Chinaalkaloiden zu analysieren; es muß dann die spezifische Drehung des Gemisches unter Anwendung von zwei verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt werden. Hesse führte eine optische Analyse eines durch Abwägen hergestellten Gemisches von Cinchonidin, Cinchonin und Chinidin auf folgende Weise aus.

---

1) Hesse, Liebigs Annalen 182, 146, 152; Oudemans, daselbst 182, 63, 65.

2) Hesse, daselbst 205, 217 [1880].

Zuerst wurden 0,5 g Alkaloide mittels Alkohol von 97 Volumprozent zu 25 ccm gelöst, demnach war $c = 2$. Der Drehungswinkel α war $+2{,}78^0$, somit $[\alpha]_D = +69{,}5^0$. Dann wurde 0,5 g derselben Alkaloidmischung in 25 ccm salzsaurer Flüssigkeit [3 Mole HCl auf 1 Mol Alkaloid] gelöst. $c = 2$ ergab eine Ablenkung $\alpha = +2{,}82$, woraus sich berechnete $[\alpha]_D = 64{,}09^0$.

Die spezifischen Rotationen der drei Alkaloide sind bei der Konzentration $c = 2$ nachfolgende:

Cinchonidin in Alkohol $[\alpha]_D = -106{,}89^0$, in Salzsäure $[\alpha]_D = -177{,}47^0$
Chinidin „ „ $[\alpha]_D = +261{,}77^0$, „ „ $[\alpha]_D = +329{,}94^0$
Cinchonin „ „ $[\alpha]_D = +226{,}13^0$, „ „ $[\alpha]_D = +259{,}12^0$

Setzt man die gesuchte Menge Cinchonidin $= x$, Chinidin $= y$ und Cinchonin $= z$, so ist der Prozentgehalt der Alkaloidmischung auszurechnen mit Hilfe folgender drei Gleichungen mit drei Unbekannten:

$$x + y + z = 100,$$
$$-106{,}89x + 261{,}77y + 226{,}13z = 100 \cdot 69{,}50,$$
$$-177{,}47x + 329{,}94y + 259{,}12z = 100 \cdot 64{,}09.$$

Die Rechnung führt zu folgenden Resultaten:

	Optische Analyse	Wirkliche Zusammensetzung
Cinchonidin . .	51,5	51,3
Chinidin	42,9	38,3
Cinchonin . . .	5,6	10,4

Die erheblichen Differenzen würden, wie Hesse berechnet hat, in Wegfall kommen, wenn der Drehungswinkel der Lösung *a* $2{,}80^0$ anstatt $2{,}78^0$ und bei der Lösung *b* ebenfalls $2{,}80^0$ anstatt $2{,}82^0$ ergeben hätte. Man sieht hieraus, welchen großen Einfluß der Beobachtungsfehler bei der Analyse auszuüben vermag.

In bezug auf die praktische Verwendung der polarimetrischen Untersuchung äußert sich Landolt[1] folgendermaßen: „Trotz dieser grundlegenden Arbeiten sind bis dahin keine Methoden bekannt, welche es gestatteten, die Chinaalkoloide in den Auszügen aus Chinarinden oder im Chinin des Handels auf optischem Wege zu bestimmen. Es liegt dies zum Teil daran, daß, wie schon erwähnt, die spezifische Rotation in hohem Grade von den äußeren Bedingungen abhängig ist, unter denen die betreffende Lösung untersucht wird, zum Teil daran, daß die optische Analyse eines Gemenges mehrerer aktiver Substanzen überhaupt nicht mit Sicherheit ausführbar ist und selbst dann, wenn nur zwei bis drei in Lösung sind, immerhin die qualitative Kenntnis derselben erforderlich ist, welche nur auf dem Wege der chemischen Prüfung erlangt werden kann.“ Landolt weist auf die Schwierigkeiten hin, die dadurch entstehen können, daß die Auszüge hartnäckig Farbstoffe binden:

„Man pflegt deshalb bei solchen Untersuchungen in der Weise zu verfahren, daß zunächst eine Abscheidung und Trennung der Alkaloide

1) A. a. O. Kapitel „Bestimmung der Chinaalkaloide“.

auf chemischem Wege vorgenommen und dann die optische Untersuchung dazu benutzt wird, um die Resultate der chemischen Analyse zu kontrollieren resp. die abgeschiedenen Alkaloide auf ihre Reinheit zu prüfen."[1]

Gewichtsanalytische Bestimmung der Alkaloide.

Die Alkaloide liefern mit manchen Säuren schwerlösliche Salze, mit manchen Schwermetallsalzen dagegen schwerlösliche Doppelverbindungen. Die jodwasserstoffsauren Salze der Alkaloide, wie es bei verschiedenen anderen organischen Basen der Fall ist, können direkt Jod aufnehmen unter Bildung schwerlöslicher Perjodide.

Diese Eigenschaften, von welchen man bei der qualitativen Alkaloidanalyse in so ausgedehntem Maße Gebrauch macht, dienen auch zur gewichtsanalytischen Bestimmung der Pflanzenbasen.

Nicht jedes Fällungsmittel — sei es auch ein noch so scharfes Reagens zum Nachweis von Alkaloiden — wird sich dazu eignen; manche von ihnen, wie z. B. Gerbsäure, liefern mit Pflanzenbasen Verbindungen wechselnder Zusammensetzung, andere wieder rufen Fällungen hervor, welche im Überschuß des Fällungsmittels löslich sind.

Ähnlich wie bei der alkalimetrischen Bestimmung nicht jeder Indikator für alle Alkaloide geeignet ist, ist ein und dasselbe Fällungsmittel nicht bei allen gleich gut brauchbar. So z. B. ließ sich die erwähnte Eigenschaft, schwerlösliche Aciperjodide zu liefern, nur bei einem Alkaloid, dem Chinin, zur quantitativen Bestimmung verwerten.

Im allgemeinen läßt sich zur quantitativen Bestimmung eines Alkaloids jede Säure verwerten, welche ähnlich wie das Alkaloid selbst in dem gegebenen Medium löslich ist, aber ein unlösliches, konstant zusammengesetztes Salz liefert. Diese „Unlöslichkeit" ist ein noch mehr relativer Begriff als in der anorganischen Chemie, streng genommen handelt es sich um mehr oder weniger schwerlösliche Verbindungen. Obwohl wir verschiedene Fällungsmittel zum Alkaloidnachweis besitzen, sind noch leider wenige derselben in bezug auf ihre Anwendbarkeit zur quantitativen Bestimmung einer allgemeineren Prüfung unterzogen worden. Manche Forscher begnügen sich damit, die Verwertbarkeit eines Fällungsmittels bei einer Reihe von Alkaloiden nachzuweisen, ohne aber mitzuteilen, ob es, eventuell warum es bei anderen im Stich läßt.

Werden dann bei einigen Alkaloiden mit einem Fällungsmittel ganz vorzügliche Resultate erhalten, so dauert es oft jahrelang, bis man bei anderen dieselbe gravimetrische Methode versucht. Ein eklatantes Beispiel liefert die Silicowolframsäure; Bertrand[2] fand in ihr ein vorzügliches Mittel, Alkaloide in schwerlösliche Salze der allgemeinen Formel

$$12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2\,H_2O \cdot n(\text{Alkaloid}) + m\,H_2O$$

1) A. a. O.

2) Compt. rend. **128**, 742; Näheres über diese Methode im spez. Teil.

zu überführen. Werden sie geglüht, so liefern sie Wolfram- und Kieselsäureanhydrid, aus deren Gewicht man das des Alkaloids leicht berechnen kann, wenn man nur ein für allemal den Koeffizienten n in der oben angeführten Formel bestimmt. Auch fallen die experimentellen Fehler infolge des hohen Atomgewichts des Wolframs um so weniger ins Gewicht. Trotz alledem ist diese Bestimmungsmethode nur bei Nikotin, Akonitin, Morphin, Strychnin und Koffein erprobt worden.

Das Platinchlorid, welches bei Molekulargewichts-Bestimmungen und Identifizierung der Alkaloide bekanntlich große Dienste geleistet hat, ist für den besagten Zweck weniger geeignet. Es ist ein weniger empfindliches Reagens und fällt Kalium- und Ammoniumsalze mit aus. Das Goldchlorid steht dem Platinchlorid nach; außer der geringen Empfindlichkeit dieses Reagens und des geringeren Atomgewichts des Glührückstandes besitzt es den Mangel, im Licht sich zersetzende Salze zu liefern.

Die Knorrsche Pikrolonsäure, welche — wie aus den Untersuchungen von Matthes und Rammstedt[1] hervorgeht — einer allgemeineren Anwendung fähig zu sein scheint, wurde bis jetzt nur zur quantitativen Bestimmung einiger Alkaloide empfohlen.

In pharmazeutisch-chemischen Abhandlungen vermißt man leider zu oft Angaben über exakte Löslichkeits-Bestimmungen von Alkaloidsalzen, Angaben, welche in solchen Arbeiten eigentlich nicht fehlen sollten. Wenn wir über die Löslichkeitsverhältnisse einer möglichst großen Anzahl von Alkaloidsalzen genau informiert wären, so ließen sich eher exakte gewichtsanalytische Bestimmungs- und Trennungsmethoden bilden. Was bis jetzt auf diesem Gebiet geleistet wurde, läßt leider erkennen, daß die erwähnte Basis noch nicht gegeben ist.

Als Beweis möge folgendes dienen. Obwohl die Trennungsmethoden für die Chinaalkaloide recht gut bearbeitet sind und angesichts des großen Interesses, welches sie beanspruchen, die größte Garantie bieten sollten, daß die Salze der in Frage kommenden Verbindungen gut erforscht sind, kommen dennoch immer merkwürdige Überraschungen vor. So berichtet Katz[2] über seine Versuche: Sie „ergaben übereinstimmend, daß im Chininhydrochlorid (welches durch Eindampfen des Alkaloids mit Salzsäure erhalten wurde) auf ein Molekül Chinin stets zwei Moleküle oder etwas mehr Salzsäure gebunden waren. Es setzte mich dies einigermaßen in Erstaunen, da die Angaben der Literatur alle behaupten, das zweisäurige Chininhydrochlorid sei ein sehr unbeständiger Körper. Ja, in der Monographie von Guareschi-Kunz-Krause[3] wird für die Darstellung dieses Salzes sogar eine ganz abenteuerliche Vorschrift gegeben. Hiernach soll man nämlich über Chininhydrochlorid bei 160° trockenen Chlorwasserstoff leiten".

1) Arch. d. Pharm. **245**, 112 [1907]; Zeitschr. f. anal. Chem. **46**, 565 [1907].

2) Ber. d. d. pharm. Ges. **20**, 323 [1910].

3) Einführung in das Studium der Alkaloide S. 518.

Ist selbst die Zusammensetzung der einfachsten Salze von so wichtigen Verbindungen nicht genau bekannt, so kann man kaum von einem regelrechten Gang der Untersuchungen reden. Dieser Umstand hemmt die Entwicklung der Trennungsmethoden. Unter diesen gibt es zwar eine ganze Reihe solcher, die einen genügenden Grad von Exaktheit aufweisen, oft wird aber gelegentlich in manchen Originalarbeiten von einer Trennungsmethode gesprochen nur auf Grund des an Salzen einer Säure mit verschiedenen Alkaloiden konstatierten Löslichkeitsunterschiedes, obwohl die Sache an Gemischen der Alkaloide — wobei die Verhältnisse sich ändern können — gar nicht, oder nur mangelhaft studiert wurde. Die Notiz geht dann in die Literatur über und ruft Verwirrung hervor.

Außer der bereits erwähnten Silicowolframsäure und Pikrolonsäure wird auch Pikrinsäure zur gewichtsanalytischen Bestimmung angewandt. Sie wurde zuerst von Hager[1] zur Bestimmung des Gesamtgehaltes an Alkaloiden in der Chinarinde vorgeschlagen.

Nach Warren und Weiß[2], welche die Sache vom rein qualitativen Standpunkt verfolgten, ist die Fällung mit Pikrinsäure bei Nikotin, Bruzin, Kodein, Atropin, Chinin, Hydrastin empfindlicher, bei Koniin, Strychnin, Morphin soll dagegen Pikrolonsäure genauere Resultate liefern.

Handelt es sich um Trennung eines Alkaloids von einem oder mehreren anderen, so werden auch verschiedene andere Säuren als Fällungsmittel angewandt, und zwar solche, welche mit einer der vorliegenden Basen ein schwer, mit den anderen dagegen ein leicht lösliches Salz liefern. So ist z. B. zur Trennung des Chinins von Nebenalkaloiden die Oxalsäure, zur Trennung des Strychnins vom Bruzin die Ferrozyanwasserstoffsäure vorgeschlagen worden.

Es wäre zwecklos, hier alle diese Fällungsmittel aufzuzählen; der spezielle Teil gibt darüber Bescheid. Im allgemeinen kann man bloß sagen, daß die Mehrzahl der in Betracht kommenden Säuren zur Klasse der organischen gehört.

Selbstverständlich kann ein Alkaloid nach erfolgtem Alkalisieren seiner sauren Lösung mit einem geeigneten Lösungsmittel ausgeschüttelt und nach Befreien vom Lösungsmittel als solches gewogen werden. Es liegt hier aber eine exakte Methode nur dann vor, wenn das quantitativ extrahierte Alkaloid auch wirklich von Beimengungen frei ist.

Kolorimetrie und Refraktometrie.

Die **kolorimetrische Bestimmung** der Alkaloidmenge auf Grund der durch verschiedene Reagenzien hervorgerufenen Färbung wurde bei manchen Alkaloiden versucht, jedoch sind die bisherigen Methoden zu wenig ausgearbeitet und kontrolliert worden.

1) Pharm. Zentralhalle **1869**, 131, 145; Zeitschr. f. anal. Chemie **8**, 447 [1869]; **21**, 590 [1882].

2) Journ. of biol. Chem. **3**, 327 [1907].

In der Literatur findet man Angaben über kolorimetrische Bestimmung des Morphins[1] und des Bruzins[2]. Die Bestimmung des Morphins beruht darauf, daß man die Intensität der Färbung schätzt, welche das durch Morphin aus Jodsäure abgeschiedene Jod in einem geeigneten Lösungsmittel (Chloroform) hervorruft. Die Bestimmung des Bruzins beruht auf dem Vergleich der Intensität der Färbung, welche konzentrierte Salpetersäure in dem untersuchten Alkaloidgemisch von Strychnin und Bruzin und einer Lösung bekannter Mengen des letzteren reinen Alkaloids hervorruft.

Die **refraktometrische Methode** zur Bestimmung der Alkaloidmenge ist von Hanuš und Chočenski[3] wie auch von Utz[4] mit Erfolg versucht worden. Vermittelst eines Eintauchrefraktometers von Zeiss wurde der Brechungsindex der Alkaloidlösungen verschiedener Konzentration bestimmt, hauptsächlich solcher Lösungen, welche in 100 ccm 0,1 g bis 1,0 g reines Alkaloid enthalten. Dadurch wurden Daten erhalten, welche es ermöglichen, unter korrespondierenden Verhältnissen die unbekannte Menge eines Alkaloids in Lösung zu bestimmen. Als Lösungsmittel diente Salzsäure von bekanntem Refraktionswert oder Methylalkohol; da die verschiedenen Sorten von Methylalkohol nicht alle den gleichen Brechungsindex besitzen, wurde die Formel $N—n$ gewählt, in welcher N Refraktometeranzeige der Lösung, n Refraktometeranzeige des zur Lösung verwendeten Methylalkohols bedeutet. $N—n$ ist demnach die Differenz zwischen beiden Werten.

Von der Methode kann man nur in den verhältnismäßig seltenen Fällen Gebrauch machen, in welchen die Lösung eines reinen Alkaloids vorliegt. Sie gestattet keine große Genauigkeit.

1) Stein, Polytechn. Zentralbl. **1869**, 1251. Georges und Gascard, Journ. d. Pharm. et Chim. **1906**, Nr. 11. Mai und Rath, Arch. der Pharm. **244**, 300 [1906].

2) Dowzard, Proceed. Chem. Soc. 18, 220 [1902].

3) Ztschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **11**, 318 [1906].

4) Chem. Ztg. **1909**, I 47.

Spezieller Teil.

Akonitin $C_{34}H_{47}NO_{11}$.

Maßanalytische Methoden. Kippenberger[1] löst das Alkaloid in $^n/_{50}$-Schwefelsäure und titriert den Säureüberschuß mit $^n/_{50}$-Kalilauge zurück. Als den geeignetsten Indikator empfiehlt er Azolitmin, aber auch Jodeosin, Hämatoxylin und Koschenille geben genügend genaue Resultate.

Schwefelsäure neutralisiert das Akonitin unter Bildung des Sulfats von der Formel: $(C_{34}H_{47}NO_{11})_2 \cdot H_2SO_4$.

Diese Methode soll nach dem genannten Forscher viel genauere Resultate liefern als die jodometrische.[2]

Gravimetrische Bestimmung. Escalle[3] bestimmt das Akonitin in dem auf geeignete Weise aus der Tinktur hergestellten ätherischen Auszug, indem er folgenden Weg einschlägt: Der ätherische Auszug wird mit salpetersäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt, die wässerige Flüssigkeit durch Erwärmen von Äther befreit und das Alkaloid mit 5prozentiger Silicowolframsäure gefällt. (Die Abscheidung des Niederschlages wird durch Erhitzen unterstützt.) Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und im Porzellantiegel geglüht. Da die ausgefällte Verbindung der Formel $12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2\,H_2O \cdot 3^1/_2$ Akonitin $\cdot\, n\,H_2O$ entspricht, so wird aus dem gewogenen Glührückstand die Menge des Akonitins mit Hilfe des Koeffizienten 0,793 berechnet.

In bezug auf die Vorzüge dieser Fällungsmethode der Alkaloide im allgemeinen betont Bertrand[4], daß die Empfindlichkeitsgrenze der Silicowolframsäure bei sehr großen Verdünnungen liegt, die entstandenen Salze der Einwirkung von sogar ziemlich stark sauren Flüssigkeiten widerstehen und daß das Molekulargewicht der Verbindung sehr groß ist.

H. Ribaut[5] hat diese Methode der Akonitinbestimmung einer eingehenden Kontrolle unterworfen und sich überzeugt, daß die oben angeführte, von Escalle aufgestellte Formel die Zusammensetzung des Salzes

---

1) Zeitschr. f. anal. Chemie **39**, 201 [1900].
2) Zeitschr. f. anal. Chemie **39**, 405 [1900].
3) Journ. Pharm. et Chimie [6] **14**, 97 [1901].
4) Bull. de la soc. chim. (3) **21**, 434 [1899].
5) Bull. de Sciences Pharmacol. **17**, 634 [1910].

richtig wiedergibt, falls bei der Bildung desselben gewisse Bedingungen eingehalten wurden. Und zwar hängt die Zusammensetzung des Silicowolframats des Akonitins von derjenigen der Flüssigkeit ab, in welcher sich die Verbindung bildet. Letztere enthält um so mehr Silicowolframsäure, je reicher die Flüssigkeit an Salpetersäure oder Silicowolframsäure ist. Das Silicowolframat des Akonitins ist um so löslicher, je mehr Salpetersäure oder Silicowolframsäure die Flüssigkeit enthält. Die erstere Säure beeinflußt die Löslichkeit übrigens stärker als die letztere. Unter den vom französischen Kodex vorgeschriebenen Arbeitsbedingungen, d. h. in Gegenwert einer Flüssigkeit mit 2,3 % Salpetersäure und 0,5 % freier Silicowolframsäure, gibt der von Escalle aufgestellte Faktor zufriedenstellende Resultate. Eine Korrektur für die Löslichkeit des Silicowolframats ist entbehrlich.

Atropin $C_{17}H_{23}NO_3$.

Maßanalytische Bestimmung der zur Neutralsalzbildung erforderlichen Säuremenge. Nach Kippenberger erhält man auf diesem Wege die besten Resultate, wenn man Lackmus oder Uranin als Indikator anwendet.

Das bei der Neutralisation gebildete Sulfat entspricht der Formel:

$$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4.$$

Maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard. Mit Hilfe dieser Methode erhielt Elvove gute Resultate bei der Analyse des Atropinhydrochlorids.

Die gewichtsanalytische Bestimmung wird mit Hilfe der Silicowolframsäure ausgeführt. Javillier[1] gibt folgende Vorschrift: Die Alkaloidlösung darf nicht zu verdünnt sein, da das Silicowolframat des Atropins in Wasser nicht völlig unlöslich ist. Man säuert die Lösung mit Salzsäure an, daß die Azidität mindestens 1 %, noch besser 2 % Salzsäure entspricht, setzt dann tropfenweise unter Umrühren 10prozentige Silicowolframsäurelösung zu, wobei man einen großen Überschuß an letzterer vermeiden muß, läßt 24 Stunden stehen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit 1prozentiger Salzsäure aus und verascht. Durch Multiplikation mit 0,4064 erhält man die entsprechende Atropinmenge, der als Korrektur für die Löslichkeit des Silicowolframats in Wasser pro 100 ccm Lösung (das Waschwasser kann unberücksichtigt bleiben) 0,0048 g hinzuzu addieren sind.

Die Fällung kann in der Kälte oder in der Hitze vorgenommen werden, nur muß ein längeres Kochen vermieden werden.

Nach Javillier kann dieses Verfahren zur Bestimmung des Atropingehaltes von Belladonnaextrakten benutzt werden; manche Extrakte des

1) Bull. de Sciences Pharmacol. 17, 629 [1910].

Handels zeigen nach obigem Verfahren bis zu 55 % weniger Atropin an als nach der volumetrischen Methode. Eine vergleichende Studie ergab, daß das tatsächlich vorhandene Atropin durch das Silicowolframsäureverfahren richtig bestimmt wird.

Emetin $C_{30}H_{40}N_2O_5$.

In *Cephaleis Ipecacuanha* wird Emetin von Cephalein begleitet; bei der Extraktion resp. bei der Reinigung der isolierten Alkaloide verbleibt das Cephalein in der alkalischen Lösung.

Bei der Bestimmung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge ist nach Kippenberger am besten als Indikator Koschenille oder Jodeosin anzuwenden.

Hydrastin $C_{21}H_{21}NO_6$.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Matthes und Rammstedt fällen das Hydrastin aus eingeengter Äther-Benzinlösung vermittelst $^1/_{10}$-normaler alkoholischer Pikrolonsäure; nach 24 Stunden sammeln sie das abgeschiedene Pikrolonat im Goochschen Tiegel und waschen mit einer kleinen Menge von 1 Teil Alkohol und 3 Teilen Äther. (Zum Waschen des aus 15 g Extractum fluidum erhaltenen Pikrolonats nehmen sie 2 ccm obiger Alkohol-Äthermischung.) Darauf wird eine halbe Stunde lang bei 105° getrocknet und nach dem Erkalten gewogen.

Die Menge des Hydrastins berechnet man aus der Formel des Pikrolonats:

$$C_{21}H_{21}NO_6 \cdot C_{10}H_8N_4O_5.$$

Die Resultate sind sehr genau.

Die **maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard** wurde von Elvove bei einer Lösung von Hydrastinhydrochlorid mit Erfolg angewandt.

Hydrastis Canadensis L. enthält außer Hydrastin und Berberin $C_{20}H_{19}NO_5$ kleine Mengen von Kanadin $C_{20}H_{21}NO_4$. Eine Heilwirkung besitzt nur Hydrastin; zwecks Trennung desselben vom Berberin wird es mit einer Mischung extrahiert, welche aus 20 Teilen Benzin auf 100 Teile Äther besteht und nur das Hydrastin aufnimmt.

Kokain $C_{17}H_{21}NO_4$.

Maßanalytische Methoden. Die Bestimmung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge wird nach Kippenberger am besten bei Anwendung von Lackmoid als Indikator ausgeführt; auch mit Uranin, Koschenille und Hämatoxylin erhält man gute Resultate. Schwefelsäure neutralisiert das Kokain unter Bildung des Sulfats von der Zusammensetzung:

$$(C_{17}H_{21}NO_4)_2 \cdot H_2SO_4.$$

Die maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard lieferte Elvove gute Resultate bei der Bestimmung von Kokainhydrochlorid.

Polarimetrische Bestimmung von Kokain und seiner Salze. Das spezifische Drehungsvermögen des Kokains in Chloroformlösung hat Antrick[1] bestimmt. Für Lösungen mit 5 bis 30 % sorgfältig gereinigtem Kokain erhielt er folgende Werte:

$p=$	5	10	15	20	25	30
$[\alpha]_D^{20}=$	—16,38	—16,35	—16,32	—16,29	—16,26	—16,24

Für Lösungen bis 30 % Kokaingehalt kann demnach der Wert $[\alpha]_D^{20} = -16,32$ der Berechnung des Prozentgehaltes zugrunde gelegt werden. Es ist:

$$-16,32 = \frac{100\,\alpha}{lpd},$$

$$p = -6,13\,\frac{\alpha}{ld}$$

und bei Anwendung eines 2 dm-Rohres:

$$p = -3,06\,\frac{\alpha}{d},$$

$$c = -3,06\,\alpha.$$

Von demselben Forscher ist auch das spezifische Drehungsvermögen des Kokainhydrochlorids bestimmt worden.

Es beträgt $[\alpha]_D^{20}$ für:

$c=$	5	10	15	20	25
$[\alpha]_D^{20}=$	—67,19	—66,40	—65,61	—64,82	—64,02

Die Veränderung der spezifischen Rotation mit der Konzentration ist hier so beträchtlich, daß es nicht angeht, für die Berechnung der Konzentration aus dem Drehungswinkel einen Mittelwert des spezifischen Drehungsvermögens zugrunde zu legen. Man hat entweder in die Formel:

$$c = \frac{100 \cdot \alpha}{[\alpha] \cdot l}$$

für $[\alpha]$ denjenigen Wert aus vorstehender Reihe einzusetzen, welcher der zu erwartenden Konzentration am nächsten kommt, oder aber man bedient sich der folgenden aus der Formel für die spezifische Rotation unmittelbar hergeleiteten Gleichung:

$$c = 214,72 - \sqrt{46106,8 + 315,86\,\alpha},$$

gültig für das 2 dm-Rohr, $t = 20^0$ und $c = 0$ bis 25.

Endlich können auch die für die Konzentrationen $c = 10$ und $c = 20$ angegebenen Drehungswinkel $\alpha = -13,280$ und $\alpha = -25,927$ benutzt werden, um c unmittelbar in Abhängigkeit vom Drehungswinkel α darzustellen.

Die betreffende Formel lautet:

$$c = -0,7337\,\alpha + 0,001454\,\alpha^2,$$

wiederum gültig bei Anwendung des 2 dm-Rohres und innerhalb der angegebenen Grenzen.

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 310 [1887].

Bei Benutzung beider Formeln ist darauf zu achten, daß α mit richtigem, d. h. negativem Vorzeichen eingeführt wird.

Kolchizin $C_{22}H_{25}NO_6$.

Zur maßanalytischen Bestimmung kocht man das Alkaloid zwei Stunden lang mit $^1/_{40}$-Normal-Kalilauge am Rückflußkühler, verdünnt nach dem Abkühlen auf etwa 100 ccm mit Wasser und titriert den Überschuß an Kalilauge mit $^1/_{40}$-Normal-Salzsäure unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator zurück.[1]

Der Vorgang, welcher sich dabei abspielt, ist die Verseifung des Kolchizins; es wird nämlich eine Methylgruppe abgespalten unter Bildung des Natriumsalzes des zweiten in der Herbstzeitlose aufgefundenen Alkaloids, des Kolchizeins:

$$C_{22}H_{25}NO_6 + KOH = C_{21}H_{22}NO_6K + CH_3OH.$$

Kotarnin $C_{12}H_{15}NO_4$.

Matthes und Rammstedt haben das Kotarnin mittels Pikrolonsäure gewichtsanalytisch bestimmt. Das Hydrochlorid der Base (sog. Styptizin) wird in 200facher Menge Wasser gelöst und mit $^1/_{10}$-normaler alkoholischer Pikrolonsäure versetzt. Das Pikrolonat wird nach etwa 15 Stunden in einem gewogenen Goochschen Tiegel gesammelt, mit einer geringen Menge Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. Aus dem Gewicht des Pikrolonats, welches die Zusammensetzung

$$C_{12}H_{15}NO_4 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$$

besitzt, wird die Menge des Kotarnins berechnet. Die Resultate sind sehr genau.

Nikotin $C_{10}H_{14}N_2$.

Das Nikotin kann als flüchtige Verbindung von anderen festen Alkaloiden durch Destillation im Dampfstrome leicht getrennt werden.

Messung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge. Das Zurücktitrieren des Säureüberschusses in wässeriger Lösung geschieht nach Kippenberger am besten unter Zuhilfenahme von Lackmoid als Indikator. Bei Anwendung von Hämatoxylin[2] titriert man bis zum Eintreten einer schwach bläulich-violetten Färbung. Kissling[3] titriert den Überschuß an Normalschwefelsäure mit Viertelnormalalkali und Rosolsäure als Indikator zurück. 1 ccm Normalschwefelsäure vermag, da gegen Sauerstoffsäuren das Nikotin sich als einbasischer Körper verhält, 0,162 g Nikotin zu neutralisieren. Die direkte Titrierung des freien Nikotins in

1) Gordin und Prescott, Pharm. Rev. durch Apotheker-Ztg. 15, 521 [1900].

2) Schmidt, Lehrb. der pharmaz. Chem., V. Aufl., II. Bd., 2. Abt., S. 1573.

3) Vereinbarungen z. Unters. u. Beurt. v. Nahrungs- u. Genußm. III. Bd., S. 89.

wässeriger Lösung geschieht nach Bertrand und Javillier[1] vermittelst Schwefelsäure, die im Liter 3,024 g H_2SO_4 enthält, unter Zuhilfenahme von Alizarinsulfosäure als Indikator. 1 ccm obiger Säure entspricht 10 mg Nikotin.

Die gravimetrische Bestimmung kann mit Silicowolframsäure ausgeführt werden.[1] Das Silicowolframat, welches der Formel

$$12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2\,H_2O \cdot 2\,C_{10}H_{14}N_2 \cdot 5\,H_2O$$

entspricht, wird geglüht. Der Glührückstand, mit 0,1139 (nach Chapin[2] mit 0,114) multipliziert, ergibt die Menge des Nikotins. Der Vorzug der Methode liegt darin, daß man das Untersuchungsmaterial direkt mit verdünnter Salzsäure kocht (z. B. 12 g Tabak werden $^1/_2$ Stunde lang mit 300 ccm 5 pro mill. HCl am Rückflußkühler gekocht) und mit Silicowolframsäure fällt; auf diese Art spart man das Extrahieren mit Äther, bei dessen Abdampfen Verluste an Nikotin erfolgen. Man kann auch das Silicowolframat mit Alkali oder Magnesiumoxyd und Wasser zerlegen und das in Freiheit gesetzte Nikotin weiter verarbeiten.

Nach Chapin[2] kann man das im Goochschen Tiegel gesammelte Silicowolframat bei 125° trocknen und wägen. Es entspricht dann der Formel $12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2\,C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2\,H_2O$.

Bei angemessener Verdünnung werden durch Silicowolframsäure etwa vorhandenes Ammoniak und Methylamin nicht mitgefällt; erst bei Gegenwart von mehr als 4 bis 5 % NH_3, ein Fall, der in der Praxis kaum vorkommen dürfte, scheidet sich ein Doppelsilicowolframat von Nikotin und Ammoniak ab.[1]

Meszlényi[3] bestimmt das Nikotin gravimetrisch auf zweierlei Weise:

I. Nikotin wird in schwach saurer, am besten essigsaurer Lösung durch 20 % Ammoniummolybdatlösung in Form eines in kaltem Wasser unlöslichen Doppelsalzes gefällt, welches die Zusammensetzung

$$(C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2MoO_4)_2 \cdot (NH_4)_2MoO_4 \cdot 4\,MoO_3$$

besitzt. Die Bestimmung der Molybdänsäure in dieser Verbindung geschieht durch einfaches Erhitzen im Platintiegel, der in einen mit Asbestwolle ausgefütterten Porzellantiegel gestellt wird. Eine Sublimation von MoO_3 findet nicht statt, wenn der Boden des Porzellantiegels nur zur schwachen Rotglut erhitzt wird.

II. Salzsaures Nikotin wird in 96prozentigem Alkohol mit Platinchlorid gefällt und der Niederschlag geglüht. Aus dem Platingehalt wird die Menge des Nikotins berechnet; 1 Äquivalent Platin = 1 Äquivalent Nikotin.

---

1) Bull. d. Sciences Pharmacol. **16**, 7 [1909]; Ann. Chim. analyt. appl. **16**, 251 [1911].
2) Bulletin U. S. Department of Agriculture 1911.
3) Die landwirtsch. Versuchsstationen **61**, 321.

Polarimetrische Bestimmung. M. Popovici[1] hat für in wässeriger Lösung sich befindendes Nikotin folgende Tabelle aufgestellt:

Gramme Nikotin in 50 ccm Lösung	Drehung im 2 dm-Rohr Minuten	1 Minute Drehung entsprechen Gramme Nikotin
2,00	337	0,00594
1,75	298	0,00588
1,50	258	0,00582
1,25	217	0,00576
1,00	175	0,00572
0,75	133	0,00564
0,50	89	0,00562
0,25	45	0,00556

Der ätherische Extrakt wird mit ziemlich konzentrierter salpetersauren Lösung von Phosphormolybdänsäure geschüttelt, wodurch Nikotin (Ammoniak usw.) ausgefällt wird; nachher wird der Niederschlag durch Zusatz von destilliertem Wasser auf ein bestimmtes Volumen gebracht und mit Bariumhydroxyd zerlegt. Das alkalische Zersetzungserzeugnis, welches freies Nikotin enthält, wird filtriert und im 200 mm-Rohr polarisiert.

Nach von Degrazia[2] ändert sich das Drehungsvermögen des Nikotins mit der Temperatur sehr bedeutend, so daß darauf bei einer polarimetrischen Bestimmung Rücksicht zu nehmen ist. Es wurde von ihm an gereinigtem Nikotin im 200 mm-Rohr eines Lippichschen Halbschattenapparates bei verschiedenen Konzentrationen der wässerigen Lösung und bei 10 bis 50° das Drehungsvermögen festgestellt. Die Drehungskonstanten für einen Drehungswinkel d zwischen 0 und 5° bei einer Temperatur von 10 bis 20° werden in folgender Tabelle angegeben. Sie betragen für

	$d = 0{,}5°$	1°	2°	3°	4°	5°
bei 10°	0,6365	0,6394	0,6405	0,6414	0,6419	0,6414
„ 15°	0,6315	0,6340	0,6349	0,6355	0,6354	0,6352
„ 20°	0,6264	0,6286	0,6293	0,6295	0,6288	0,6289

Während Popovici das Nikotin mit Phosphormolybdänsäure fällt, treibt es von Degrazia im Wasserdampfstrome über und bestimmt die Drehung des Destillats. Es werden z. B. 30 g Tabakextrakt mit 3,5 g CaO und 10 ccm Wasser versetzt und rasch im Wasserdampfstrom destilliert. Wenn das Destillat die sechsfache Gewichtsmenge des verwendeten Tabakextraktes beträgt, ist alles Nikotin bis auf unwesentliche Spuren übergetrieben. Der Prozentgehalt an Nikotin berechnet sich nach

$$P = \frac{\alpha \cdot G \cdot f}{g},$$

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 445 [1889].

2) Fachliche Mitt. d. österr. Tabakregie **1910**, 87 bis 90.

worin G das Gewicht des Destillats, g des Tabakextrakts und f der der Tabelle zu entnehmende Faktor ist.

Liegt eine alkoholische Lösung von Nikotin vor, welche keine anderen aktiven Substanzen enthält, so können folgende von Landolt[1] angegebene Formeln zur Bestimmung des Nikotingehaltes benutzt werden:

$$p = 311{,}58 - \sqrt{97\,082{,}5 - 449{,}64 \frac{\alpha}{l \cdot d}},$$

gültig für die Polarisationstemperatur 20°, die Dichte d_4^{20} und für die Lösungen mit 10 bis 90 % Nikotin.

Ferner in bezug auf die Konzentration an Nikotin:

$$c = 0{,}704 \frac{\alpha}{l} - 0{,}000\,525 \left(\frac{\alpha}{l}\right)^2,$$

gültig für die Temperatur 20° und $c = 10$ bis 90.

In der Literatur finden wir Angaben über mehrere Methoden zur Bestimmung des Nikotins in konzentrierten Tabaksäften; es handelt sich hier hauptsächlich um verschiedene Methoden der Extraktion von Nikotin. Vergleichende Studien über diese Verfahren haben angestellt J. Schröder (Chem.-Ztg. **35**, 30 [1911], und Kissling (daselbst **35**, 98. 200 [1911]). Nach den Untersuchungen des ersteren gibt es noch kein wirklich genaues und einfaches Verfahren, welches den gestellten Anforderungen entsprechen würde.

Pilokarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$.

Nachdem man die Base in das Hydrochlorid übergeführt hat, kann man sie nach Elvove vermittelst der maßanalytischen Fällungsmethode von Volhard quantitativ bestimmen.

Pilokarpin kann bequem mittels des Pikrolonsäure-Verfahrens von Matthes und Rammstedt[2] gewichtsanalytisch bestimmt werden. In Jaborandiblättern wurde das Pilokarpin auf diese Art bestimmt, daß 100 g der aus der Extraktion von 10 g Blättern gewonnenen Chloroformlösung auf ungefähr 20 ccm verdampft und sodann mit 30 ccm alkoholischer $^n/_{10}$-Pikrolonsäure und mit ungefähr 60 ccm Äther versetzt wurde. Nach 24 Stunden wurde das abgeschiedene Pikrolonat

$$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$$

in einen Gooch-Tiegel gebracht, mit 1 ccm einer Alkohol-Äthermischung (1 + 3) nachgewaschen, 30 Minuten lang bei 105° getrocknet und gewogen.

Chinabasen.

Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$.

Maßanalytische Bestimmung der zur Neutralisation erforderlichen Säuremenge in wässeriger Lösung wird nach Kippenberger am besten in Gegenwart von Azolitmin oder Hämatoxylin als Indikator aus-

1) Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 203 [1888].

2) Arch. d. Pharm. **245**, 131 [1907].

geführt; es kann auch Uranin oder Lackmoid, letzteres bei dem Äther-Schüttelverfahren angewandt werden. Wie es bereits im allgemeinen Teil gesagt wurde, empfiehlt Messner weder das Azolitmin noch das Hämatoxylin oder Jodeosin als Indikator anzuwenden; am geeignetsten findet er das Lackmoid in Gegenwart von Äther.[1]

Auf die Vorzüge der Titrierung in alkoholischer Lösung wurde bereits auf Seite 5 hingewiesen.

Die Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes eines Chininextraktes wird nach Messner so ausgeführt, daß man 1 g des Extraktes in 100 ccm Wasser und 5 ccm absoluten Alkohols löst und die Lösung in einer 200 ccm-Stöpselflasche mit 10 ccm Sodalösung (1:3) und 95 ccm Äther einige Minuten lang durchschüttelt; von dieser ätherischen Lösung der Alkaloide werden nach einer halben Stunde 50 ccm abdestilliert, der Rückstand in 40—50 ccm Alkohol gelöst und mit $^1/_{10}$-Normalsäure bis zur Rotfärbung des vorher zugesetzten Lackmoids titriert. 1 ccm der Säure entspricht 6,18 % Alkaloide; dadurch, daß man das Mittel des Molekulargewichtes dabei in Rechnung nimmt, entsteht bei Annahme von 20 % Alkaloidgehalt ein Fehler von nur 1 %.

Nach Messner kann man auch vermittelst Poirriers Blau als Indikator die an Alkaloide gebundenen Säuren titrieren; es ist nur zu beachten, daß die Reaktion in möglichst stark alkoholischer Lösung und unter möglichstem Ausschluß des Luftzutrittes vor sich geht.[2]

Katz[3] bestimmte nach dieser Methode die an das Chinin in Form des zweisäurigen Salzes gebundene Salzsäure und erzielte sehr genaue Resultate. Durch Eindampfen des Chinins in wässerig-alkoholischer Lösung mit überschüssiger Salzsäure erhält er das Chinin-bishydrochlorid[4]; um das Anhaften freier Säure zu vermeiden, setzt er beim Eindampfen etwas Kochsalz zu. Der Eindampfrückstand wird in Alkohol aufgenommen, mit Poirriers Blau versetzt und mit alkoholischer $^1/_{10}$-Normalkalilauge titriert.

Rupp und Segers[5] empfehlen als Indikatoren für die maßanalytische Bestimmung der Chinaalkaloide Dinitrophenolphthalein oder p-Nitrophenol im Falle, wenn es sich um farblose oder annähernd farblose Lösungen handelt. Im Falle, wo stärker gefärbte Lösungen vorliegen, fanden sie, daß Tetrabromtetrachlorphenolphthalein gute Dienste leistet. Die Indikatoren werden in 1prozentiger alkoholischer Lösung angewandt, von welcher bei den ersteren Indikatoren ca. 10—20, beim letzteren 20—30 Tropfen der titrierten Flüssigkeit zugesetzt wird. Die Umschlagfarbe in alkalischer Lösung ist gelb bei den beiden Nitrokörpern, blau bei dem Halogenphthalein. Die analysierten Flüssigkeiten sind so weit mit Alkohol zu versetzen, daß keinerlei Alkaloidausscheidungen auftreten, durch welche der

1) Die Vorschrift für die Reinigung des käuflichen Lackmoids wurde auf S. 5 angegeben.

2) Vgl. S. 6.

3) Ber. d. d. pharm. Ges. 20, 317 [1910].

4) Vgl. S. 14.

5) Apoth.-Ztg. 22, 748 [1907].

Indikator größtenteils mit niedergerissen und infolgedessen unempfindlich gemacht wird.

Schwefelsäure neutralisiert das Chinin unter Bildung des Sulfats von der Formel:

$$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4.$$

Analog zusammengesetzte Sulfate liefern auch die anderen Chinaalkaloide. Die Resultate werden in wasserfreiem Chinin angegeben, oder auf kristallwasserhaltiges umgerechnet.

Über die maßanalytische Bestimmung von Chinin, Cinchonidin, Cinchonin, sowie des Gesamtalkaloidgehaltes der Chinarinde vermittelst der Methode von Falières vgl. S. 6.

Jodometrische Säuretitrierung. Christensen erhielt nach seiner Methode (s. S. 7) bei einzelnen Chinaalkaloiden ganz vorzügliche Resultate.

Bei Verwendung 1prozentiger Alkaloidlösungen erhielt er folgende Resultate:

	In Arbeit genommen:	Gefunden:
Chinin . .	0,086 g	0,0855 g
	0,072 „	0,072 „
	0,072 „	0,074 „
	0,344 „	0,344 „
	0,344 „	0,342 „
Chinidin . .	0,090 „	0,092 „
	0,080 „	0,081 „
	0,360 „	0,364 „
	0,360 „	0,366 „
Cinchonin .	0,100 „	{ 0,0994 „ / 0,1005 „ }
	0,200 „	0,1999 „
	0,400 „	0,3998 „
Cinchonidin	0,0958 „	{ 0,095 „ / 0,0964 „ }
	0,1916 „	0,191 „
	0,3832 „	0,382 „

Maßanalytische Fällungsmethode. Nach Elvove läßt sich Chinin-, Chinidin-, Cinchonin- und Cinchonidinhydrochlorid nach der Volhardschen Methode gut bestimmen.

Gewichtsanalytische Methoden. Hager[1] benutzt Pikrinsäure zur Fällung des Chinins; mit demselben Reagens werden auch die Nebenalkaloide gefällt. Hager wandte die Methode zur Bestimmung der Gesamtmenge der Alkaloide in Chinarinden an.

1) Pharm. Centralhalle **1869**, 131, 145; **1881**, 399. Vgl. van der Burg, Zeitschr. f. anal. Chem. **9**, 305.

Nishi[1] fällt das Chinin in absolut-ätherischer Lösung mit ebensolcher Zitronensäurelösung. Cockburn und Black[2] haben das Verfahren nachgeprüft und die Grundlagen desselben als völlig einwandfrei anerkannt; sie haben es aber bequemer gestaltet. Das Chinin wird im Wasserbad getrocknet, in wasserfreiem Äther gelöst und die Lösung (wenn nötig) unter Nachwaschen des Filters in einen gewogenen Erlenmeyerschen Kolben filtriert. Mit diesem zusammen ist ein Filterröhrchen gewogen worden, das mit Asbest beschickt und mit dem Erlenmeyer-Kolben getrocknet worden ist. Zu der filtrierten ätherischen Lösung wird eine genügende Menge ätherischer Zitronensäurelösung hinzugefügt und das Ganze bedeckt 24 Stunden lang stehen gelassen. Danach wird die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit durch das Filterröhrchen abgesogen und der Niederschlag dreimal mit je 10 ccm Äther (0,720 sp. Gew.) gewaschen. Nun wird das Filterröhrchen wieder in den Erlenmeyerschen Kolben gestellt und mit diesem zunächst vorsichtig und dann bei 100° getrocknet und gewogen. Die Zusammensetzung des Niederschlages ist:

$$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_6H_8O_7.$$

Das Verfahren wurde von Cockburn und Black mit Erfolg verwendet zur Bestimmung des Chinins bei Gegenwart von Eisenzitrat und ist auch bei Gegenwart von Koffein zur Bestimmung des Chinins zu gebrauchen, nicht dagegen zur Trennung desselben von Nebenalkaloiden, da sie mit einer ätherischen Lösung von Zitronensäure ebenfalls Niederschläge geben.

Refraktometrische Bestimmung des Chinins. Utz wandte zu den Untersuchungen eine methylalkoholische Lösung des bei 100° vom Kristallwasser befreiten Chinins an. Auf Grund der erhaltenen Refraktometeranzeigen stellt er folgende Tabellen auf[3]:

N—n Skalenteile	Chinin g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Chinin g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Chinin g in 100 ccm
0,07	0,01	0,54	0,08	3,40	0,5
0,14	0,02	0,61	0,09	4,08	0,6
0,20	0,03	0,68	0,10	4,76	0,7
0,27	0,04	0,68	0,1	5,44	0,8
0,34	0,05	1,36	0,2	6,12	0,9
0,40	0,06	2,04	0,3	6,80	1,0
0,47	0,07	2,72	0,4	13,60	2,0

Für Chininhydrochlorid hat die gleiche Tabelle Gültigkeit wie für die Chininbase, für das Chininsulfat die folgende:

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie **60**, 312 [1909].
2) The Analyst **36**, 396 [1911]; Pharmaceutical Journ. [4] **33**, 380 [1911].
3) Vgl. S. 16.

N—n Skalenteile	Chininsulfat g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Chininsulfat g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Chininsulfat g in 100 ccm
0,06	0,01	0,51	0,08	3,20	0,5
0,13	0,02	0,58	0,09	3,84	0,6
0,19	0,03	0,64	0,10	4,48	0,7
0,26	0,04	0,64	0,1	5,12	0,8
0,32	0,05	1,28	0,2	5,76	0,9
0,38	0,06	1,92	0,3	6,40	1,0
0,45	0,07	2,56	0,4	12,80	2,0

Anzufügen wäre noch, daß hier auch Versuche mit einer Lösung in Salzsäure mit der Refraktometeranzeige = 25,00 Skalenteile gemacht wurden; von der Ausarbeitung von Tabellen wurde jedoch abgesehen. 0,06 Skalenteile = 0,01 g Chininhydrochlorid — 0,054 Skalenteile = 0,01 g Chininsulfat in 100 ccm der erwähnten Salzsäure.

Für die Bestimmung des Chinins in Chinarinde und Chininpräparaten konnte bis jetzt eine geeignete Methode noch nicht gefunden werden.

Die Methoden der quantitativen Trennung der Chinaalkaloide.

Man muß auch hier die Methoden einer approximativen Wertbestimmung oder einer Prüfung auf Reinheit von den Methoden einer quantitativen Trennung auseinanderhalten. Diese Wertbestimmungen und Prüfungen auf Reinheit, welche rein praktischen Zwecken dienen müssen, liefern approximative Resultate, besitzen dafür aber den Vorteil rascher Ausführung und sind rein konventionell. Indem wir nur diese Methoden angeben, welche nach den bisherigen Erfahrungen ein Alkaloid mit der möglichst größten Genauigkeit zu bestimmen erlauben, die anderen dagegen entweder ganz unberücksichtigt lassen oder sie nur kurz erwähnen, liefern wir keinen praktischen Leitfaden zur Wertbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten.

Wenn wir aber auf diese Weise manchen rein praktischen Zwecken aus dem Wege gehen, so geschieht es deshalb, weil wir auf diese Weise den weiteren Bestrebungen auf dem Gebiet der exakten quantitativen Analyse behilflich zu sein glauben; aus den letzteren werden mit der Zeit von selbst jene rein konventionelle Methoden Nutzen ziehen können.

Wir sind weit davon entfernt die bestehenden, unten angeführten Methoden als vollkommen anzusehen. Eine Methode, die es ermöglichen würde, alle oder wenigstens die wichtigsten Pflanzenbasen der Chinarinde mit der gleichen Genauigkeit zu bestimmen, fehlt noch zur Zeit. Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man bald dieses, bald jenes Alkaloid genau von den anderen trennen und somit quantitativ bestimmen. Doch ist die Genauigkeit eine verschiedene.

Es wäre daher unsere Aufgabe, die Vorzüge und Nachteile einer jeden zu präzisieren, wobei die Untersuchungen von Hille[1], vor allem jedoch die von Lenz[2], welcher alle Chininbestimmungsmethoden einer Kritik unterworfen hat, uns als Richtschnur dienen müssen.

Die Bearbeitung dieses Kapitels wird auch dadurch erschwert, daß die betreffenden analytischen Methoden oft ein Fabriksgeheimnis bilden.

Die sogenannte Ätherprobe.

Dieses Verfahren der Trennung des freien Chinins vom Cinchonidin beruht darauf daß Chinin in Äther leicht, Cinchonidin dagegen schwer löslich ist.

Die Untersuchungen von Koppeschaar[3], Lenz[4], Shimoyama[5], sowie Hille[6] haben jedoch erwiesen, daß dieses Verfahren zur quantitativen Trennung nicht ausreicht, da das Gemisch sich anders als die reinen Alkaloide verhält.

Man wendet es aber an, wenn es sich darum handelt, das Gemisch zur Analyse nach einem anderen Verfahren vorzubereiten, also in allen Fällen, wo ein zu hoher Cinchonidingehalt vorliegt, der die Brauchbarkeit der Methoden von de Vrij oder Shimoyama in Frage stellt.

Hille bestimmte die Löslichkeit von Chinin, Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin in verschiedenen Sorten von Äther.

In absolutem Äther (spez. Gew. 0,718 bei 17°) sind löslich:

Chinin	1:46,5
Chinidin	1:58,8
Cinchonidin	1:354
Cinchonin	1:656.

In Äther, welcher 4% Alkohol enthält und das spez. Gewicht 0,726 bei 15° hat, löst sich:

Chinin	1:10
Chinidin	1:40
Cinchonin	1:743
Cinchonidin	1:68.

In mit Wasser gesättigtem Äther ist löslich:

Chinin	1:19,8
Chinidin	1:69,4
Cinchonin	1:741
Cinchonidin	1:222.

1) Arch. d. Pharm. 241, 54 [1903].
2) Zeitschr. f. anal. Chemie 27, 549 [1888].
3) Zeitschr. f. anal. Chemie 24, 363 [1885].
4) l. c.
5) Archiv d. Pharm. 222, 695; 223, 81, 209.
6) Archiv d. Pharm. 241, 54 [1903].

Methode von Carles.

Das neutrale Chininsulfat ist in Wasser viel weniger löslich als die entsprechenden Sulfate anderer Chinabasen. Nach E. Schmidt[1] löst Wasser von 15° Chininsulfat im Verhältnis von 1:800, Chinidinsulfat von 1:110, Cinchonidinsulfat von 1:98, Cinchoninsulfat von 1:54, Hydrochininsulfat von 1:280.

Auf diesem Unterschied in der Löslichkeit beruht die Trennung und die quantitative Bestimmung des Chinins nach der Methode von Carles.[2]

Die ursprüngliche Vorschrift wurde von Hille[3] etwas modifiziert und lautet wie folgt:

5 g des betreffenden Alkaloidgemisches werden in 10 bis 12 ccm 10-prozentiger Schwefelsäure in der Wärme gelöst und vom Unlöslichen abfiltriert. Das auf dem Filter Zurückgebliebene wird mit 2 ccm Schwefelsäure der gleichen Stärke behandelt und das Filtrat mit dem vorigen vereinigt. Diese Flüssigkeit wird auf dem Wasserbad mit Ammoniak versetzt, wobei man darauf achtet, daß die Flüssigkeitsmenge nicht mehr als 40 ccm beträgt und daß die Reaktion ganz schwach sauer bleibt. Dann wird unter fortwährendem Mischen abgekühlt, das abgeschiedene Sulfat auf einem bei 100° getrockneten und gewogenen Filter gesammelt, mit 20 ccm Wasser gewaschen, bei 100° getrocknet und nach dem Erkalten im Exsikkator gewogen.

Guareschi[4] hielt das Chininsulfat für unlöslich in Wasser, welches Ammoniumsulfat enthält. Deswegen betrachteten Carles wie Guareschi eine Löslichkeitskorrektur für unnötig. Nach Hille muß man aber für 20 ccm Wasser eine Korrektur von 0,0078 g Chininsulfat anbringen.

Aus dem gefundenen Gewicht läßt sich leicht nach der Formel:

$$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$$

der Gehalt an Chinin berechnen.

Nach Hille ist die Methode von Carles wegen ihrer Einfachheit für die Praxis besonders brauchbar. Man beachte jedoch das über die Zusammensetzung der Mutterlauge unten Angeführte.

Das meiste Chininsulfat des Handels enthält Sulfate der Nebenalkaloide, vor allem Cinchonidinsulfat. Trotzdem letzteres viel löslicher ist als das Chininsulfat, ist es unmöglich, es durch einfaches Anreiben mit kaltem Wasser nach den von Körner[5] und Hesse[6] gegebenen Vorschriften aus dem Gemisch auszuziehen; indem man, wie manche Arzneibücher es

1) Pharmaz. Chemie II. 2. S. 1771, 5. Aufl.
2) Bull. de la soc. chim. 18, 98 [1872]; Zeitschr. f. anal. Chem. 9, 497.
3) Arch. d. Pharm. 241, 54 [1903].
4) Einf. in d. Studium der Alkaloide S. 521.
5) Zeitschr. f. anal. Chem. 20, 150 [1881].
6) Zeitschr. f. anal. Chem. 19, 247 [1880].

empfehlen, das Ausziehen bei 15° vornehmen läßt, kann man etwa 10% Cinchonidin im Chininsulfat übersehen.[1]

Die auf der verschiedenen Löslichkeit beider Sulfate fußende vervollkommnete Methode zur Untersuchung des Chininsulfates (die sogenannte Kristallisationsmethode) wird nach Hesse wie folgt ausgeführt:

5 g Chininsulfat werden in 150 ccm kochendem Wasser aufgelöst, die nach dem Erkalten erhaltene Mutterlauge abgesogen, die gesammelten Kristalle aus 120 ccm siedendem Wasser[2] umkristallisiert und das Kristallisieren so lange wiederholt, als noch Cinchonidin abscheidbar ist; bei einem Chininsulfat von 5% Cinchonidinsulfat ist dies mindestens noch einmal, bei einem solchen von 9% mindestens noch dreimal zu wiederholen. Die bei den drei ersten Kristallisationen erhaltenen Mutterlaugen werden nun zusammen bei gelinder Temperatur fast zur Trockne abgedampft, der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure gelöst, die etwa 20 ccm betragende, oder soweit durch Wasserzusatz zu ergänzende Lösung mit 16 ccm Äther und überschüssigem Ammoniak geschüttelt und die sich dann abscheidende Kristallmasse nach 24 Stunden gesammelt.

Die nach den drei ersten Kristallisationen etwa noch erhaltenen Mutterlaugen werden jede für sich abgedampft, die schließlich etwa 8 ccm betragende Lösung derselben mit nur 2 bis 3 ccm Äther und mit genügender Menge Ammoniak geschüttelt, die im Verlauf von 24 Stunden abgeschiedenen Kristalle ebenfalls gesammelt und mit den früher erhaltenen vereinigt. Diese Kristalle bestehen aus einer Verbindung von Chinin mit Cinchonidin, enthalten aber kein, oder nur sehr wenig Hydrochinin. Die eventuell aus einigen Parallelversuchen stammenden Kristalle können noch der Tetrasulfatmethode (s. daselbst) unterworfen werden.

Nach Lenz teilt die Kristallisationsprobe bei richtiger Ausführung die Vorzüge der Bisulfatmethode und wird durch die Gegenwart des Hydrochinins am wenigsten von allen Prüfungsmethoden beeinflußt. Die Ausführung der Prüfung ist jedoch langwierig und erfordert möglicherweise Wiederholungen, da man kein Anzeichen dafür hat, ob das Chininsulfat von seinem Cinchonidingehalt bereits wirklich befreit worden ist. Außerdem müssen wir noch andere Methoden zu Hilfe nehmen, um das aus der Mutterlauge zurückgewonnene Gemisch zu analysieren.

Die Herapathitmethode.

Durch Einwirkung von Jod auf Chininsulfatlösungen bilden sich Jodosulfate, Verbindungen, welche zugleich Superjodide, Hydrojodide und Sulfate sind. Die am längsten bekannte Verbindung dieser Art ist der

1) Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 658 [1887].

2) Lenz nimmt 130 ccm Wasser; daselbst **27**, 612 [1888].

von Herapath im Jahre 1852 beschriebene und von ihm benannte Herapathit: $4\,C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 3\,H_2SO_4 \cdot 2\,HJ + 3\,H_2O$,
welcher später von Jörgensen[1] eingehender untersucht wurde.

Die gleiche Verbindung resultiert in fast theoretischer Menge beim Auflösen des neutralen Chininsulfats in der zur Bildung des sauren Sulfats erforderlichen Menge Schwefelsäure, Erwärmen mit einer reichlichen Menge Alkohol bis zum Sieden, Versetzen der Lösung mit den berechneten Mengen Jodwasserstoffsäure und alkoholischer Jodlösung und langsamen Erkaltenlassen des Ganzen. Mit Wasser zersetzt sich Herapathit in Chininbisulfat, Chininhydrojodid und jodreichere Jodosulfate.

Ähnliche Verbindungen liefern auch die anderen Chinaalkaloide; sie unterscheiden sich vom Chininherapathit durch Farbe, Löslichkeit usw.

Die in Rede stehende Methode dient zur quantitativen Bestimmung des Chinins, welches im Gemisch mit anderen Chinabasen vorliegt. Von den letzteren zeichnet sich besonders Cinchonidin dadurch aus, daß es in Salzen das Chinin hartnäckig begleitet, was die Bestimmung sehr erschwert.[2]

Liegt dagegen nur Chinin vor, dann brauchen wir uns nicht des umständlichen Herapathitverfahrens zu bedienen, weil wir für diesen Fall bequemere und rascher zum Ziel führende Methoden besitzen.

Da die Ansichten über die Exaktheit der Herapathitmethode stark auseinandergehen, lassen wir ihrer Beschreibung die Stimmen der Kritik folgen.

De Vrij[3], welcher diese Methode zur quantitativen Bestimmung des Chinins in Gemischen von Chinabasen angegeben hat, bedient sich eines speziell hergestellten Reagens, mit welchem er die Herapathitfällung vornimmt. Dieses Reagens stellt man aus dem Alkaloidgemisch dar, welches sich im Handel unter dem Namen Chinoidin befindet und manche Nebenalkaloide des Chinins enthält. Aus diesem Chinoidin wird ein „Chinoidinjodosulfat" hergestellt, welches als Fällungsmittel für Chinin dient.

Bei der Darstellung des Reagens verfährt man folgendermaßen: 1 Teil Chinoidin wird mit 2 Teilen Benzol auf dem Wasserbad erwärmt; nach dem Abkühlen wird die klare Auflösung abgegossen und mit einem geringen Überschuß verdünnter Schwefelsäure (1:10) geschüttelt. Nachdem man in einem kleinen Teil der sauren Auflösung die Menge des Chinoidins bestimmt hat, gießt man dieselbe in eine Porzellanschale und fügt langsam eine Auflösung von 1 Teil Jod und 2 Teilen Jodkali in 50 Teilen Wasser unter Umrühren so zu, daß kein Teil des Chinodins mit einem Überschuß von Jod in Berührung kommt. 2 Teile des in saurer Auflösung befindlichen Chinoidins erfordern 2 Teile Jod.[4]

---

1) Journ. prakt. Chem. [2] **14**, 230 [1876]; **15**, 65, 418 [1877].

2) Es existiert sogar eine Verbindung beider Basen, welche auch in Form von Salzen erhalten werden kann.

3) Zeitsch. f. anal. Chem. **20**, 147 [1881]; **21**, 297 [1882].

4) Die ältere Vorschrift de Vrijs lautete: 2 Teile Chinoidin werden in 8 Teilen 5prozentiger H_2SO_4 gelöst, und die klare Flüssigkeit mit einer Lösung von 1 Teil Jod und 2 Teilen Jodkali in 100 ccm Wasser versetzt. Weiter wird wie oben verfahren.

Der entstandene Niederschlag wird bei Anwendung schwach erhöhter Temperatur zu einer harzig zusammenballenden Masse. Sie wird mit Wasser unter Erwärmen gewaschen und getrocknet. 1 Teil derselben wird auf dem Wasserbad in 6 Teilen Alkohol von 92 bis 94 % gelöst, wobei sich beim Erkalten ein Bodensatz abscheidet; die abgetrennte Lösung wird eingedampft und der Rückstand in 5 Teilen kalten Alkohols gelöst, wobei von etwa Ungelöstem abfiltriert wird. Die klare Lösung bildet das von de Vrij empfohlene Reagens.

Wie die Bestimmung ausgeführt wird, lehrt folgendes Beispiel:

1 g des aus der Chinarinde erhaltenen Alkaloidgemisches wird in 20 g Alkohol von 92 bis 95 %, welcher 1,55 % Schwefelsäure enthält, gelöst und die Auflösung mit weiteren 30 g reinen Alkohols derselben Stärke verdünnt. (Ein Überschuß von Schwefelsäure ist zu vermeiden, da sich sonst die Löslichkeit des Herapathits vergrößern würde.) Zu der Lösung wird das de Vrijsche Reagens tropfenweise hinzugefügt; sollte sich hierbei orangegelber Cinchonidinherapathit abscheiden, so wird derselbe durch gelindes Erwärmen gelöst. Indem man nun in der heller gewordenen Lösung die Glaswände mit einem Glasstab reibt, erscheinen die dunkelroten Streifen des Chininherapathits, von welchem sich beim Abkühlen noch mehr in Pulverform abscheidet. Man fügt nun tropfenweise mehr von dem Reagens zu, bis die über dem Niederschlag befindliche klare Flüssigkeit intensiv gelb geworden ist. Es wird jetzt unter Umrühren auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Lösung erhitzt; beim Erkalten scheidet sich Chininherapathit in Kristallen ab, während die übrigen Alkaloide in Lösung bleiben, besonders wenn man ein wenig mehr Reagens zugefügt hat, als zur Überführung des Chinins in das Jodosulfat nötig ist, was durch Farbe der Lösung angezeigt wird.

Nach zwölf Stunden wird das Glas mit Inhalt gewogen, die klare Lösung durch ein Filter abgesogen und die Menge desselben durch Zurückwiegen des Glases mit Niederschlag festgestellt. Nachdem die aufs Filter gekommenen Spuren von Herapathit mit Alkohol in das zur Fällung angewandte Glas zurückgespült sind, wird dem Inhalt desselben so viel Alkohol zugefügt, als nötig ist, um den Herapathit bei Siedehitze in Lösung zu bringen. Die Auflösung wird nach 24 Stunden gewogen, der Herapathit auf dem Filter gesammelt und durch Zurückwiegen des Glases wieder das Gewicht der Lösung festgestellt. Das Gesamtgewicht der beiden Lösungen nach Abzug des weiter unten ermittelten Flüssigkeitsquantums bedingt eine Korrektur; in 100 g der Lösung bleiben nämlich 0,125 g Herapathit gelöst (dies gilt nur für 16°), welche der gewogenen Menge desselben zugezählt werden müssen. Der auf dem Filter gesammelte Niederschlag wird mit kalt gesättigter Chininherapathitlösung gewaschen, bis das Ablaufende die Färbung der Waschflüssigkeit angenommen hat und nach möglichster Entfernung der überschüssigen Flüssigkeit das Filter samt Inhalt gewogen, auf einer warmen Platte getrocknet und nochmals gewogen. Der Gewichtsunterschied ist gleich der Menge Lösungsmittel,

mit welcher der Herapathit benetzt war; er wird von dem oben ermittelten Gesamtgewicht der Mutterlaugen abgezogen, um die für die Löslichkeitskorrektur in Ansatz zu bringende Flüssigkeitsmenge festzustellen. Der vom Filter abgelöste Herapathit wird auf dem Wasserbad und über Schwefelsäure getrocknet und zwischen Uhrgläsern gewogen; zu dem Gewicht desselben wird die mehrfach erwähnte Löslichkeitskorrektur zugerechnet.

1 Teil des bei 100° getrockneten Herapathits entspricht 0,55055 g Chinin.

Nach Koppeschaar[1] eignet sich diese Methode zur quantitativen Bestimmung von Chinin und liefert in gewandten Händen genaue Resultate. Christensen[2] erblickt dagegen den Hauptfehler der Methode darin, daß bei höherem Gehalt von Cinchonidin dieses mit ausgefällt werden kann und daß Chininperjodosulfate mit höherem Jodgehalt als dem des Herapathits gebildet werden, wenn man nicht in der Kälte fällt und bald darauf filtriert. Er betont, daß säurehaltiger Alkohol eine bedeutende Menge des Herapathits auflöst und daß eine derartige Abhängigkeit von der Azidität besteht, daß sowohl ein Zuviel wie ein Zuwenig der Säure schädlich ist.

Nach Hielbig[3] ist für je 1 g der Mutterlauge, aus welcher Chininherapathit abgeschieden wurde, 0,00125 g Chinin zu addieren und für je 1 g der gesättigten Herapathitlösung, die mit dem Niederschlag im Filter eingetrocknet war, 0,0009 Chinin zu subtrahieren. Er schlägt vor, zur Trennung der Chinaalkaloide zunächst das Chinin und Cinchonidin als Tartrate zu fällen (s. Tartratmethode), die Tartrate in 90- bis 92prozentigem Alkohol, der 1,6 % Schwefelsäure enthält, zu lösen und aus dieser Lösung das Chinin nach de Vrij als Herapathit zu fällen.

Shimoyama[4] fällt über die de Vrijsche Methode und die besprochenen Modifikationen folgendes Urteil: 1. Die von de Vrij empfohlene Vorschrift zur quantitativen Bestimmung des Chinins neben anderen Chinaalkaloiden, nach welcher man das Alkaloidgemisch in 20facher Menge des 1,6 % Schwefelsäure enthaltenden Alkohols löst und dann mit 30facher Menge reinen Weingeistes versetzt, ist die beste. Der nachherige Zusatz der 30fachen Alkoholmenge scheint unbedingt notwendig zu sein, um der Fällung von Cinchonidinherapathit vorzubeugen. De Vrijs Methode ist nur dann brauchbar, wenn der Chiningehalt in einer Alkaloidmischung über 30 % beträgt. Sie wäre allgemein brauchbar, falls es gelingen würde, eine für alle Fälle brauchbare Korrektur zu finden. Da dies aber unmöglich zu sein scheint, ist die Herapathitmethode zu verwerfen. 2. Bei der Fällung in der Wärme unter Zusatz von überschüssigem Reagens bildet

1) Zeitschr. f. anal. Chem. 24, 363 [1885].
2) Zeitschr. f. anal. Chem. 20, 297 [1881]; Pharm. Zeitschr. f. Rußland 1881, S. 11.
3) Pharm. Zeitschr. f. Rußland 1880, 451 ff.
4) Arch. d. Pharm. 223, 81 [1885].

sich, entgegen der Behauptung von Christensen, kein Chininperjodosulfat. Alle Bemühungen, Chinin neben Cinchonidin als Herapathit quantitativ zu bestimmen, müssen daran scheitern, daß bei irgend erheblichen Mengen von Cinchonidin dieses zum Teil mit ausfällt.

Hille[1] wendet sich gegen die von Christensen und Shimoyama erhobenen Einwände gegen die Methode von de Vrij. Er stellt fest, daß, wenn man die Vorschrift de Vrijs genau befolgt, weder zuviel noch zuwenig Säure in der Flüssigkeit enthalten ist. Auch eine für alle Fälle brauchbare Korrektur ist möglich, da, falls stets unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wird, die Löslichkeit bei ein und derselben Temperatur in dem schwach sauren Alkohol dieselbe sein muß.

Nach den Bestimmungen von Hille ist für 100 g Mutterlauge eine Korrektur von 0,157 g anzubringen.

Darin stimmen die Ansichten von Hille, Shimoyama und Christensen überein, daß die Methode von de Vrij nicht direkt brauchbar ist bei einem Gemisch, welches 30 % oder weniger Chinin enthält. Nachdem man aber vorher das Ätherverfahren angewandt hat, erhält man leidliche Resultate.

Die Oxalatmethode.

Die Schwerlöslichkeit des Chininoxalats wurde von Perret[2] und Langbeck[3] als Grundlage für die quantitative Bestimmung des Chinins vorgeschlagen. Die darauf beruhende Methode wurde von Shimoyama[4] ausgearbeitet.

Shimoyama fand, daß Chininoxalat bei 18° 1446,64 Teile, bei 15° 1652 Teile und das Cinchonidinoxalat bei 15° 228 Teile Wasser zur Lösung bedarf. Nach diesen Löslichkeitsbestimmungen ist das Chininoxalat fast siebenmal so schwer löslich als das Cinchonidinoxalat; experimentell wurde aber erwiesen, daß die Bestimmung des Chinins als Oxalat bei 15° mindestens in 140facher Verdünnung ausgeführt werden muß, wenn das Cinchonidin vollkommen in Lösung gehalten werden soll.

Die Fällung wird zweckmäßiger durch Natriumoxalat als durch Ammoniumoxalat bewerkstelligt, weil letzteres stärker lösend auf Chininoxalat einwirkt. Bemerkt soll noch werden, daß nach diesen Versuchen die Löslichkeit des Chinins in den Mutterlaugen hier bedeutend geringer ist als bei der Bestimmung als Herapathit. 100 g Mutterlauge halten 0,0562 g Chinin in Form von Oxalat und 0,125 g (nach Hille 0,157 g) in Form von Herapathit zurück.

1) Arch. d. Pharm. **241**, 54 [1903].
2) Zeitschr. f. anal. Chem. **13**, 328.
3) Arch. d. Pharm. **214**, 181 [1876].
4) Arch. d. Pharm. **223**, 209 [1885].

Daß der unter angeführten Bedingungen gefällte Oxalatniederschlag frei von Cinchonidin ist, wurde von Shimoyama polarimetrisch bewiesen.

Zur Bestimmung des Chinins in den Mischungen von reinen Chinaalkaloiden wird ein Teil (etwa 0,5 g) der Alkaloidmischung in einem gewogenen Becherglas in 140facher Menge Wasser unter Zusatz von verdünnter Essigsäure bei gelinder Wärme gelöst; nach dem Erkalten neutralisiert man die Flüssigkeit mit Natronlauge sorgfältig (sauer darf die Flüssigkeit unter keinen Umständen bleiben, eine sehr geringe alkalische Reaktion ist ohne Einfluß auf das Resultat) und setzt für je 0,1 g der in Arbeit genommenen Alkaloide 1 ccm der bei 18° gesättigten Natriumoxalatlösung zu. Die Flüssigkeit wird dann unter öfterem Umrühren bei 18° über Nacht beiseite gestellt und das Becherglas gewogen. Man sammelt den Niederschlag auf einem bei 110° getrockneten und gewogenen Filter, wäscht mit einer bei 18° gesättigten Chininoxalatlösung unter Anwendung einer Saugpumpe vollkommen aus und wägt das Filter mit dem Niederschlag zwischen Uhrgläsern, um die im Filter und Niederschlag eingesogene Menge der gesättigten Chininoxalatlösung zu ermitteln. Das Filter wird nach dreistündigem Trocknen bei 110° wiederum gewogen. Die Gewichtsdifferenz ist die Menge der eingesogenen, gesättigten Chininoxalatlösung. Zieht man nun für je 1 g der Gewichtsdifferenz 0,00069 g von der erhaltenen Chininoxalatmenge ab, so erhält man die wahre Menge des Chininoxalats. Zur Anbringung der Korrektur wird die erhaltene Chininoxalatmenge von dem oben ermittelten Gewicht des Gesamtinhaltes des Becherglases abgezogen. Die Differenz gibt die Menge der Mutterlauge an; dieselbe wird mit 0,00064 multipliziert und das Produkt zur gefundenen Chininoxalatmenge addiert. Die erhaltene Zahl gibt, mit 0,878 multipliziert (1 g Chininoxalat entspricht 0,878 g Chinin), das Gewicht des in dem Gemenge enthaltenen Chinins.

Bei der Bestimmung muß die angegebene Temperatur genau eingehalten werden; schon kleine Temperaturschwankungen erzeugen bedeutende Differenzen in den Resultaten. Zur vollständigen Abscheidung des Chininoxalats muß die Flüssigkeit vor allem öfter umgerührt werden; dies ist namentlich wichtig, wenn die vorhandene Chininmenge nicht bedeutend ist. Läßt man diese Vorsicht außer acht, so ist das Resultat nicht immer befriedigend. In Fällen, wo das Gemenge nur 20 % Chinin enthält, fängt die Chininoxalatabscheidung wohl nach 2 oder 3 Stunden an. Von diesem Zeitpunkt an muß die Flüssigkeit öfter und kräftig umgerührt werden.

Die Oxalatmethode ist nur in den Fällen anwendbar, wo die Alkaloidgemenge über 20 % Chinin enthalten.

Für die quantitative Bestimmung des Chinins in den durch Extraktion gewonnenen Chinaalkaloidmischungen gibt Shimoyama folgende Vorschrift:

0,5 g des Alkaloidgemisches werden in einem Becherglas unter Zusatz von möglichst wenig sehr verdünnter Essigsäure in etwa 30 bis 40 ccm Wasser bei gelinder Wärme gelöst, in ein gewogenes Becherglas filtriert, das Filter sorgfältig ausgewaschen und das Filtrat mit einer sehr verdünnten Natronlauge neutralisiert; sollte sich etwa unlösliche Substanz abscheiden, so wird davon abfiltriert und das Filtrat mit einer angemessenen Menge einer bei 18° gesättigten Natriumoxalatlösung (1 ccm für je 0,1 g des Alkaloidgemisches) versetzt.

Die Flüssigkeit wird im Wasserbad auf 8 bis 10 g eingedampft, bis nach Erkalten eine reichliche Abscheidung erfolgt. (Falls beim Eindampfen sich eine schmierige Masse abscheidet, so wird filtriert, mit heißem Wasser gut ausgewaschen und das Filtrat wie oben eingedampft.) Dann wird mit 10 bis 15 ccm Wasser versetzt, so lange umgerührt, bis die mit dem Oxalatniederschlag ausgeschiedene schmierige Masse völlig gelöst ist, und auf 3 Stunden bei 18° beiseite gestellt. Man bestimmt nun das Gewicht des Becherglases, sammelt den Niederschlag auf einem Doppelfilter, wäscht unter Anwendung einer Saugpumpe einigemale mit einer bei 18° gesättigten Chininoxalatlösung aus, spült mit 50 ccm der gesättigten Chininoxalatlösung in einen geräumigen Kolben (bei mehr als 50% Cinchonidin muß so viel Chininoxalatlösung angewandt werden, als zur Lösung des Cinchonidinoxalats nötig ist), schüttelt denselben 15 bis 20 Minuten lang kräftig und stellt unter öfterem Schütteln 2 Stunden lang bei 18° beiseite.

Der Niederschlag wird auf einem bei 110° getrockneten und gewogenen Doppelfilter gesammelt und mit gesättigter Chininoxalatlösung unter Anwendung einer Saugpumpe gewaschen. Weiter verfährt man so, wie in der Hauptvorschrift angegeben wurde.

Die von Schäfer[1] für den Zweck der Chininsulfatprüfung modifizierte Vorschrift lautet wie folgt:

5 g des Chininsulfats werden in 145 ccm (bzw. 245 ccm)[2] Wasser in der Siedehitze aufgelöst. Hierzu fügt man unter Umschütteln 1,25 g kristallisiertes Kaliumoxalat, gelöst in 5 ccm Wasser. Hierauf bringt man den Inhalt des Kolbens auf 156,25 g (bzw. 256,25 g), stellt den Kolben eine halbe Stunde lang unter bisweiligem Umschütteln in ein Wasserbad von 20° und filtriert. Der Niederschlag ist Chininoxalat. Zu den 100 ccm (bzw. 266,6 ccm) des Filtrates — entsprechend $^2/_3$ des Ganzen — setzt man 10 Tropfen offizineller Natronlauge zu, erwärmt gelinde im Wasserbad, läßt ca. 12 Stunden lang stehen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser aus, trocknet und wägt. Da eine gewisse Menge Cinchonidin in alkalischer Lösung verbleibt und da ferner geringe Mengen desselben in dem Oxalatniederschlag eingeschlossen sind, muß man zu dem gewogenen Cinchonidin eine Korrektur zuzählen, welche Schäfer zu 0,040 g Cinchonidin pro 100 ccm verwendeter Lösung gefunden hat. Das gewogene Cinchonidin + 0,040 g (bzw. + 0,066 g) wird mit $\frac{3}{2} \cdot 1{,}167 = 1{,}75$

1) Arch. d. Pharm. 225, 64 [1887].

2) Bei der Untersuchung eines Chininsulfats, dessen Cinchonidingehalt beim ersten Versuch über 4% gefunden wurde, empfiehlt es sich, einen zweiten Versuch in verdünnterer Lösung (1 Teil Sulfat : 50 Teile Wasser) anzustellen. Die bei diesem zweiten Versuch zu berücksichtigenden Zahlen sind oben in Klammern angegeben.

multipliziert, um das in 5 g Chininsulfat enthaltene wasserfreie Cinchonidinsulfat zu erhalten. Da das ausgefällte Chininoxalat kein Conchinin- und Cinchoninoxalat mit sich reißt, werden kleine Beimengungen von Chinidin- und Cinchoninsulfat auf diesem Wege eher noch besser als Cinchonidin angezeigt.

Sowohl Schäfer wie auch de Vrij[1] betonen, daß bei Gemischen mit mehr als 10 % Cinchonidinsulfat die Oxalatmethode zu niedrige Zahlen liefert.

Die Schäfersche Vorschrift kann auch Anwendung finden zur Analyse anderer neutraler Chininsalze, deren Löslichkeit in kochendem Wasser nicht geringer ist als die des Chininsulfats. So werden von Chininhydrochlorid 1,8 g, von Hydrobromid 2,0 g im tarierten Kochkölbchen mit 60 g Wasser heiß gelöst, die Lösung mit einer solchen von 5 g neutralem kristallisierten Kaliumoxalat in 5 g Wasser versetzt und der Kolbeninhalt durch Zusatz von Wasser auf 67,5 g gebracht. Man stellt das Kölbchen unter bisweiligem Umschütteln in ein Wasserbad von 20°, filtiert nach Verlauf einer halben Stunde ab und fügt zu 10 ccm des Filtrates 1 Tropfen Natronlauge. 1 % Nebenalkaloide oder mehr verraten sich durch Trübung. Die quantitative Bestimmung würde sich hier also ähnlich wie im vorigen Falle gestalten.

Lenz führt die aus mehreren Parallelversuchen stammenden Nebenalkaloide in Cinchonidintetrasulfat über und bestimmt die in den Mutterlaugen sich befindenden Hydrobasen. Nach Lenz ist die für Nebenalkaloide des Chinins von Schäfer angegebene Löslichkeitskorrektur zu hoch. (Die Ursache scheint in der Anwendung verschiedener Filter zu liegen; Lenz wendet Platinnutschen, Schäfer dagegen Papierfilter an.) Er empfiehlt deshalb, die Korrektur lieber wegzulassen.

Nach den Versuchen desselben Forschers liefert die Oxalatmethode die weitaus geringste Ausbeute für Nebenalkaloide des Chinins. Sie besitzt dagegen den großen Vorzug sehr gleichmäßiger Ergebnisse und diesem Umstand verdankt sie ihre Bedeutung.

Die Tetrasulfatmethode.

Während das Bisulfat des Chinins $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$ in verdünntem Alkohol sehr schwer, das Bisulfat des Cinchonidins $C_{19}H_{22}N_2O \cdot H_2SO_4 + 5H_2O$ dagegen sehr leicht löslich ist, verhalten sich die Tetrasulfate dieser Basen: $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H_2SO_4 + 7H_2O$

$C_{19}H_{22}N_2O \cdot 2H_2SO_4 + 2H_2O$

gerade umgekehrt, und zwar so verschieden, daß man diesen Unterschied zur quantitativen Trennung verwerten kann. Darauf gründet sich die Methode von L. Schäfer[2] zur quantitativen Bestimmung des Cinchonidins in Gemengen, welche über 55 % dieses Alkaloids enthalten.

Bestimmung des Cinchonidins im Chininsulfat. 10 g Chininsulfat werden in 500 g destilliertem Wasser gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g kristallisiertem neutralen Kaliumoxalat in wenig Wasser versetzt und bei 20° eine halbe Stunde unter bisweiligem Umschütteln stehen gelassen.

1) Arch. der Pharm. 223, 349 [1885].

2) Pharm. Ztg. 32, 97; Zeitschr. f. anal. Chem. 26, 658 [1887].

Sodann wird abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen (Filtrat A); das noch feuchte Oxalat wird in ca. 600 g Wasser in der Hitze gelöst, mit 1,2 g des kristallisierten neutralen Kaliumoxalats versetzt, wie oben digeriert und darauf filtriert. (Filtrat B.) Man vereinigt beide Filtrate (A und B), übersättigt mit Kaliumkarbonatlösung und erschöpft mit absolutem Äther; diesen schüttelt man mit verdünnter Schwefelsäure aus und fällt nach Verjagen des Äthers mit Natronlauge. Es wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Hierauf zerreibt man den Niederschlag fein und schüttelt ihn einige Stunden mit 3 Teilen Äther, dem man einige Tropfen 50prozentigen Alkohols hinzugefügt hat. Man filtriert, saugt rasch ab und spült mit möglichst wenig Äther nach.

[Der erwähnte Prozeß hat den Zweck, den Chiningehalt möglichst zu verringern, ohne viel Cinchonidin dabei zu verlieren.]

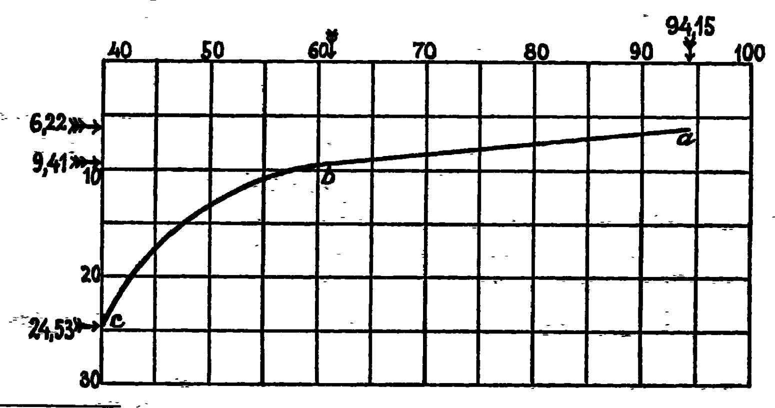
Den getrockneten Rückstand wägt man und überführt ihn in das Tetrasulfat. Zu diesem Zweck wird 1 g der Base in 9 g absolutem Alkohol und 3 g 50prozentiger Schwefelsäure in einem Wägegläschen aufgelöst und 24 Stunden bei der Temperatur von 0° stehen gelassen.[1] Der Niederschlag wird auf einem Platinfilter mit Hilfe der Saugpumpe abgesogen und mit wenig absolutem Alkohol tropfenweise nachgewaschen.

Das ausgewaschene Salz wird zuerst über Schwefelsäure, dann bei 110° getrocknet und gewogen. Die Menge von Cinchonidin wird aus der Formel:

$$C_{19}H_{22}N_2O \cdot 2H_2SO_4$$

berechnet, wenn man es nicht vorzieht, das noch feuchte Salz in Wasser zu lösen, mit Soda zu fällen und das abgeschiedene und gewaschene Cinchonidin bei 110° zu trocknen und zu wägen.

Für die in der schwefelsauren Lösung verbliebene Cinchonidinmenge muß eine Korrektur angebracht werden.[2] Die Berichtigung ist mit Hilfe einer nach Ergebnissen von besonderen Versuchen gezogenen Kurve auf graphischem Wege auszuführen:



1) Von Lenz (Zeitschr. f. anal. Chem. 27, 575) eingeführt.
2) Lenz l. c.

Die Abszissen entsprechen dem gefundenen Prozentgehalt an Cinchonidin (A), die Ordinaten geben an, wieviel Prozent (O) vom Gewicht des abgeschiedenen Cinchonidins noch in der schwefelsauren Lösung verblieben. Hiernach ist bei einem jeden Versuch jedesmal

$$\frac{A \cdot O}{100}$$

der gewogenen und auf Prozente des angewandten Alkaloidgemisches berechneten Cinchonidinmenge als Berichtigung zuzuzählen.

Die Tetrasulfatprobe scheidet bei nicht weniger als 0,5 g Alkaloid und nicht weniger als etwa 55 % Cinchonidingehalt stets fast reines Cinchonidin ab. Die Ergebnisse sind unter Anwendung der angeführten Berichtigung, „ganz vorzügliche und stimmen unter den bezeichneten Voraussetzungen mit denen der optischen Prüfung in den Grenzen der wahrscheinlichen Fehler der letzteren überein“.[1]

Die Bisulfatmethode.

Diese Methode beruht darauf, daß man das untersuchte Chininsulfat in das saure Sulfat (Bisulfat) überführt; dieses kristallisiert rein aus, während die Nebenalkaloide in der Mutterlauge verbleiben.

Die ursprüngliche Vorschrift wurde von de Vrij[2], Schäfer[3] und Hesse[4] vervollkommnet und für die Untersuchung des neutralen Handelssulfats ausgearbeitet.

Nach de Vrij werden 5 g des Chininsulfats in einer Schale mit 12 ccm Normalschwefelsäure übergossen, das Ganze tariert und alsdann auf ein Wasserbad gestellt, bis sich an der Oberfläche der Flüssigkeit kleine Kristalle zeigen. Hierauf läßt man unter beständigem Rühren mit einem Glasstab erkalten. Den zum festen Kristallbrei erstarrten Inhalt der Schale bringt man durch Wasserzusatz auf das ursprüngliche Gewicht und gießt die Mischung in einen kleinen, unten mit Glaswolle verschlossenen Trichter. (Ein Goochscher Tiegel leistet bessere Dienste. Anm. des Verf.)

Die abtropfende Mutterlauge wird in einem genau graduierten Zylinder aufgefangen und der Trichterinhalt so lange mit kleinen Mengen Wasser nachgewaschen, bis im Zylinder 12 ccm Flüssigkeit gewonnen sind. Diese wird nun mit einem leichten Überschuß Natronlauge und 12 ccm Äther in dem gut verschlossenen Zylinder geschüttelt und hierauf 12 Stunden der Ruhe überlassen. Nach Ablauf dieser Zeit wird sich beinahe alles vorhandene Cinchonidin ausgeschieden haben, teils an der Glaswand, teils im Äther und der alkalischen Flüssigkeit suspendiert. Man bringt den

1) Lenz a. a. O.
2) Pharm. Weekblad durch Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 655 [1887].
3) Arch. d. Pharm. **224**, 844 [1886].
4) Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 656 [1887].

Inhalt des Zylinders auf einen unten mit Glaswolle geschlossenen sehr kleinen Trichter, wäscht mit wenig kaltem Wasser, bis das Waschwasser Kurkumapapier nicht mehr bräunt, bringt das — eventuell durch Auflösen in Weingeist zu entfernende — Cinchonidin in ein tariertes Schälchen, verdunstet, beziehungsweise trocknet auf dem Wasserbad und wägt.

Nach Schäfer fügt man zu den oben erwähnten 12 ccm des Filtrats 20 ccm Äther (sp. Gew. 0,728) und 3 ccm Ammoniak (sp. Gew. 0,96) zu, schüttelt vorsichtig aus, hebt den völlig abgeschiedenen Äther mit einer trockenen Pipette ab, wobei das Mitfassen der wässerigen Lösung vermieden werden muß, schüttelt nochmals mit 20 ccm Äther nach, hebt wieder ab, verdunstet den Ätherauszug in einem Pulverglas von geeigneter Größe auf 8 bis 10 ccm, läßt erkalten und verschließt das Glas mit einem Pfropfen. Nach eintägigem Stehen gibt sich Cinchonidin durch das Erscheinen seiner charakteristischen, an der Glaswand festsitzenden glasglänzenden Kriställchen zu erkennen. Bisweilen — besonders bei niederer Temperatur — scheidet sich gallertartiges Chininhydrat aus; in diesem Falle erwärmt man gelinde und gibt noch einige ccm Äther zu, wobei die Chininausscheidung sich rasch löst, während dieser Vorgang bei Cinchonidinkristallen sich langsam vollzieht und diese sich beim Erkalten wieder abscheiden. Durch Abgießen der Ätherlösung, Waschen mit wenig absolutem Äther und Trocknen bei 100° kann man das abgeschiedene Cinchonidin reinigen; dann wägt man es. Nach einer späteren Mitteilung Schäfers zeigt die Methode in dieser Form 2 % Cinchonidinsulfat nicht mehr an; das in Äther übergegangene Chinin verhindert die Kristallisation so kleiner Cinchonidinmengen.

Hesse[1] fand, daß das abgeschiedene Cinchonidin nicht als solches vorliegt, sondern aus einer Verbindung besteht, welche 64,5 % Cinchonidin und 35,5 % Chinin enthält und nach der Formel

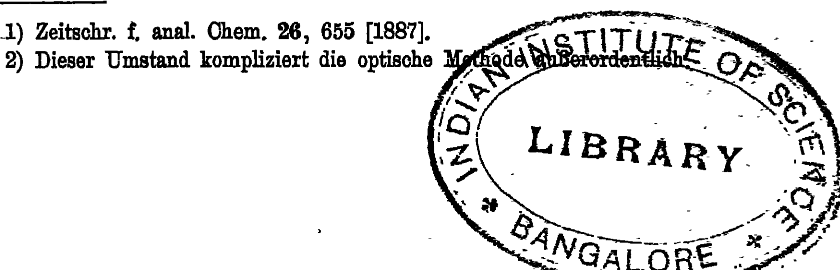
$$C_{20}H_{24}N_2O_4 \cdot 2\,C_{19}H_{22}N_2O$$

zusammengesetzt ist. Sie kann, nach Hesse, Hydrochinin und unter Umständen auch Homocinchonin und Hydrocinchonidin enthalten.[2]

Diese Art der Bisulfatmethode liefert, wie derselbe Forscher nachgewiesen hat, für Cinchonidin zufriedenstellende Resultate unter der Voraussetzung, daß der Gehalt desselben nicht über 10 % steigt. Im letzteren Falle müßte noch mehr Äther angewandt werden. Aus dem Niederschlag der oben angegebenen Formel berechnet man den Cinchonidingehalt am genauesten, wenn man das Gewicht des Niederschlages nicht, wie es die Formel verlangt, mit 0,645, sondern, mit Rücksicht auf Spuren von beigemengtem Chinin, mit 0,62 (dem von Hesse gefundenen Mittel) multipliziert.

1) Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 655 [1887].

2) Dieser Umstand kompliziert die optische Methode außerordentlich.



Die Ausführung der Bisulfatmethode gestaltet sich nach Hesse folgendermaßen: Man löst 5 g des analysierten Chininsulfats in 12 ccm Normalschwefelsäure in einer Schale warm auf, gießt in einen unten verschlossenen Trichter und wäscht mit einigen Tropfen Wasser aus. Nachdem die Lösung 2 Stunden im Eisschrank gestanden hat, ist das Bisulfat völlig auskristallisiert. Man öffnet den Trichter, saugt ab, drückt die Kristalle mit einem Glasstab zusammen und wäscht sie mit 3 ccm kaltem Wasser unter Absaugen aus. Das erhaltene Filtrat wird mit 16 ccm reinstem Äther und 3 ccm Ammoniak (sp. Gew. 0,96) geschüttelt. Weiter wird wie oben verfahren, mit diesem Unterschied, daß die aus ätherischer Lösung abgeschiedenen Kristalle zuerst mit äthergesättigtem Wasser und dann, nach dem Abtrocknen zwischen Papier, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet werden.

Lenz[1] will die Methode dahin abändern, daß man die in ätherischer Mutterlauge zurückgebliebenen Alkaloidmengen, welche von einigen Parallelversuchen stammen, sammelt und sie mit den aus wässeriger Flüssigkeit mittels Chloroform zurückgewonnenen Basen vereinigt. Das Ganze wird nochmals in Bisulfat übergeführt und mit der sauren Mutterlauge wie bei der ersten Abscheidung der Nebenalkaloide verfahren.

Bei der Bisulfatmethode werden noch am wenigsten fremde Basen mit dem Chinin abgeschieden. Die Resultate schwanken bei der Methode sehr, dagegen ist die Zusammensetzung der Nebenalkaloide keine so schwankende, wie bei anderen Methoden.

Die Chromatmethode.[2]

Zur Ausführung der Chromatmethode nach de Vrij werden 5 g des käuflichen Chininsulfats in 500 ccm Wasser durch Kochen gelöst, mit 1,2 g in wenig heißem Wasser gelöstem Kaliumchromat versetzt und nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur von dem abgeschiedenen Chininchromat abfiltriert. Dieses wird mit wenig heißem Wasser gewaschen, bei 100° vom Kristallwasser befreit (Lenz) und gewogen. Aus dem Gewicht des wasserfreien Chininchromats $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2CrO_4$ unter Zurechnung einer Korrektur von 0,05 g Chininchromat für je 100 ccm Mutterlauge wird die Menge des vorhanden gewesenen Chinins berechnet.

Das Filtrat vom chromsauren Chinin wird, unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator, mit Natronlauge alkalisiert. Nach völligem Erkalten der Flüssigkeit wird das abgeschiedene Cinchonidin auf einem kleinen Filter gesammelt, bei 100° getrocknet und gewogen.

1) a. a. O.

2) de Vrij, Chinologische Studien 53; Journ. de Pharm. et Chim. [5] **15**, 360; Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 659 [1887]. Vulpius, Zeitschr. f. anal. Chem. **26**, 660 [1887]. Schlickum, Pharm. Ztg. **32**, 23. Lenz, Zeitschr. f. anal. Chem. **27**, 575 [1887].

Diese Vorschrift leidet an mehreren grundsächlichen Mängeln. Zunächst wird das Chinin nicht vollständig als Chromat abgeschieden, ferner scheidet sich mit dem Chromat — bei starkem Cinchonidingehalt unvermeidlich — auch Cinchonidin ab, welches durch Zersetzung des in Lösung enthaltenen Cinchonidinchromats stammt. Zur Wägung kommt jedenfalls Nebenalkaloid enthaltendes Chinin. Da Hydrochininchromat in Wasser bei 15° etwa viermal so löslich ist wie Chininchromat, würde man erwarten können, daß dasselbe zum größten Teil mit dem Cinchonidin abgeschieden werde; nach den Versuchen von Lenz ist es nur zum geringen Teil der Fall. Für dasselbe Chinin gibt die Methode sehr schwankende Werte; bei 5 Versuchen (Lenz) betrug der gefundene Mindestgehalt an Alkaloid 6,7 %, der Meistgehalt 9,3 %, der größte Unterschied in den Ergebnissen betrug also 2,55 %, bezw. über 1/3 des Mindestgehaltes. Auch die Zusammensetzung der abgeschiedenen Nebenalkaloide schwankt erheblich.

Da aber diese Methode die durchschnittlich größte Ausbeute an Cinchonidin gibt und von Hydrochinin nur unbedeutend beeinflußt wird, so ist Lenz der Ansicht, daß es sich wohl empfehlen würde, auf Grundlage derselben ein neues verbessertes Verfahren auszuarbeiten.

Von Hille[1] wurde bewiesen, daß die Chromatmethode ganz falsche Resultate liefert, wenn der Gehalt an Cinchonidin 25 % übersteigt.

Die Tartratmethode.[2]

Das Rohgemisch der Alkaloide wird in verdünnter Essigsäure gelöst und die Lösung abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, dessen Menge auf je 1,5 bis 2 g des Alkaloidgemisches 30 ccm betragen soll, und mit konzentrierter wässeriger Seignettesalzlösung versetzt; auf jedes Gramm des Alkaloidgemisches nimmt man 0,5 g dieses Salzes.

Nachdem man die Glaswände des Becherglases mit einem Glasstab gerieben hat, läßt man die Lösung 24 Stunden lang stehen.

Der Niederschlag, welcher aus Tartraten des Chinins und Cinchonidins besteht, wird auf einem bei 110° getrockneten Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen; das Volum des letzteren soll dem des Filtrats gleich sein. Der Niederschlag wird bei 110° getrocknet und gewogen. [Falls die ursprüngliche Lösung ein einziges Alkaloid, und zwar entweder Chinin oder Cinchonidin enthielt, wird die Menge des wasserfreien Chinins aus dem Verhältnis 1:0,7941, die des Cinchonidins aus dem Verhältnis 1:0,768 berechnet. Für jedes ccm des Filtrates wird für Chinin 0,000764 g, für Cinchonidin 0,000414 g in Zuschlag gebracht.]

---

1) Arch. d. Pharm. **241**, 54ff. [1903].

2) Moens, Pharm. Jahresber. **1875**, 99. Johanson, Arch. d. Pharm. **210**, 418 [1872]. Hielbig, Zeitschr. f. anal. Chem. **20**, 144 [1881]. Hille l. c.

Zur Trennung des Chinins vom Cinchonidin werden (nach Hielbig) die Tartrate vom Filter entfernt und unter Nachspülen in der 20fachen Menge 90- bis 92prozentigen Alkohols, dem 1,6 prozentige Schwefelsäure zugesetzt wurde, gelöst und das Chinin nach der Herapathitmethode bestimmt. Das bei der letzteren Gesagte gilt auch für diesen Teil der Hielbigschen Vorschrift.

Hille wendet die polarimetrische Methode an, um in dem gewogenen Tartratniederschlage die Alkaloide zu bestimmen. Zu diesem Zweck löst er 0,4 g der Tartrate in 3 ccm Normalsalzsäure und Wasser zu 20 ccm auf und polarisiert im Wildtschen Apparat. Wird die spezifische Drehung mit M bezeichnet und ist x gleich dem gesuchten Prozentgehalt an Chinintartrat, so ist

$$x = \frac{100\,(M - 131{,}3)}{215{,}8 - 131{,}3}.$$

Es wurden nämlich von Oudemans unter den gleichen Bedingungen die Rotationskonstanten festgestellt und gefunden für:

Chinintartrat . . $[\alpha]_D = -215{,}8^0$
Cinchonidintartrat $[\alpha]_D = -131{,}3^0$.

Im Filtrat vom Tartratniederschlag kann man Chinidin auf folgende Weise von amorphen Basen trennen: Das Filtrat wird auf ca. 20 ccm eingedampft, auf je 1 g des in Arbeit genommenen Alkaloids 0,5 g in möglichst wenig Wasser gelöstes Natriumjodid und ebenso auf je 25 ccm Flüssigkeit 15 ccm Alkohol von 90 % zugesetzt. Das ausfallende jodwasserstoffsaure Salz wird am zweiten Tag gesammelt, bei 110° getrocknet und gewogen. 1 Teil desselben entspricht 0,7168 Teilen Chinidin.

Trennung des Chinins durch Ausschütteln mit Äther, welcher mit Nebenalkaloiden gesättigt wurde.

Eine Basis für diese Methode gaben die Untersuchungen von J. H. Schmidt;[1] die Ausarbeitung verdanken wir dagegen Hille.[2] Die Methode beruht darauf, daß Äther, welcher mit Nebenalkaloiden des Chinins gesättigt ist, nur letzteres aus einem Gemisch, welches aus der Rinde gewonnen wurde, aufnimmt.

Zur Herstellung des mit Nebenalkaloiden gesättigten Äthers, des „Reagens“ von Hille, behandelt man eine Mischung von 2,44 g Chinidin, 1,45 g Cinchonidin und 0,14 g Cinchonin mit 96 g Äther und 4 g absolutem Alkohol 2 Tage lang unter häufigem Schütteln und gießt dann die klare Lösung ab.

Zur Ausführung der Bestimmung übergießt man etwa 0,5 g eines Alkaloidgemisches in einem Zylinder mit 50 ccm des Reagens, schüttelt

1) Zeitschr. f. anal. Chem. **32**, 260 [1893].
2) Arch. d. Pharm. **241**, 54 [1903]; Zeitschr. f. anal. Chem. **46**, 467 [1907].

das Gemisch während einer Stunde häufig und läßt es etwa 12 Stunden an einem Platz mit konstanter Temperatur, etwa im Keller, stehen. Man pipettiert dann 25 ccm der klaren Lösung in ein trockenes, gewogenes Becherglas, verdunstet den Äther, trocknet bei 125 bis 135° und wägt nach dem Erkalten im Exsikkator. Von dem Gewicht der erhaltenen Alkaloide wird die in der nachstehenden Tabelle für die betreffende Temperatur und für 25 ccm des Reagenses angegebene Zahl abgezogen und der Rest verdoppelt.

Temperatur	Nebenalkaloide	Temperatur	Nebenalkaloide
20°	0,4477	13,5°	0,3807
19,5°	0,4424	13°	0,3757
19°	0,4372	12,5°	0,3707
18,5°	0,4319	12°	0,3657
18°	0,4267	11,5°	0,3610
17,5°	0,4214	11°	0,3562
17°	0,4162	10,5°	0,3515
16,5°	0,4109	10°	0,3467
16°	0,4057	9,5°	0,3420
15,5°	0,4007	9°	0,3372
15°	0,3957	8,5°	0,3325
14,5°	0,3907	8°	0,3277
14°	0,3857		

Bei Gegenwart von viel Chinidin und Chinin und namentlich dann, wenn Cinchonidin und Cinchonin ganz fehlen, fallen die Resultate etwas zu hoch aus, doch wird der Fehler nicht mehr als einige Prozente betragen.

Trennung des Chinins vom Strychnin.

Harrison und Gair[1] haben die älteren Methoden einer Kritik unterworfen und gefunden, daß eine genaue Trennung vermittelst Rhodankalium (Methode von Willson) sowie Ammoniumoxalat (Methode von Allen) unmöglich ist. Ebenso unmöglich war es, ein auf verschiedener Löslichkeit der fraglichen Alkaloide in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln beruhendes Verfahren zu finden.

Sie haben eine Methode ausgearbeitet, welche auf dem Unterschied in der Löslichkeit der Tartrate beider Basen beruht und für die Untersuchung mancher strychninhaltigen Chininpräparate (Hypophosphite Easton) bestimmt ist. Die Vorschrift lautet folgendermaßen: Man löse 0,05 bis 0,1 g Strychnin enthaltendes Alkaloidgemenge in 60 ccm Wasser, welches mit Schwefelsäure schwach angesäuert ist, gebe Ammoniak, bis die entstandene schwache Trübung sich wieder auflöst, dann 15 g gepulvertes Seignettesalz und wieder Ammoniak, bis die Flüssigkeit gegen Lackmus

1) Pharmac. Journal (4) 17, 165 [1903].

eben noch sauer reagiert, erhitze 15 Minuten auf dem Wasserbad und lasse 2 Stunden bis zum vollkommenen Erkalten stehen. Das abgeschiedene Chinintartrat wird abgesogen und mit einer Lösung von 15 g Seignettesalz in 45 ccm schwach mit Schwefelsäure angesäuertem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Chloroforms, dem man etwas Alkohol hinzugefügt hat, wird das Strychnin dreimal mit je 1 ccm Äther ausgezogen, getrocknet und gewogen.

Harrison und Gair geben an, daß sie bei Versuchen mit bekannter Menge der Alkaloide entweder theoretische Zahlen für Strychnin erhielten oder Unterschiede wie 0,050:0,051, 0,120:0,1194, 0,075:0,078 usw.

Strychnin $C_{21}H_{22}N_2O_2$.

Maßanalytische Bestimmung. Bei der maßanalytischen Bestimmung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge empfiehlt Kippenberger als den besten Indikator das Azolitmin; brauchbare Resultate erhält man auch mit Jodeosin, Hämatoxylin und Koschenille.

Das bei der Neutralisation mit Schwefelsäure gebildete Sulfat entspricht der Formel: $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$.

Vermittelst seiner Methode der jodometrischen Säuretitrierung erhielt Christensen folgende Resultate:

Abgewogene Menge:	Gefundene Menge:
0,125 g	0,1200 g
0,125 „	0,1236 „
0,250 „	0,247 „

Die Menge des Alkaloids wird nach der im allgemeinen Teil angegebenen Formel

$$\frac{V(A-a)}{10000}$$

berechnet, in welcher für V das Molekulargewicht des Strychnins zu setzen ist.

Die maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard gab Elvove bei Strychninhydrochlorid gute Resultate.

Über die Methode von Falières siehe S. 7.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Gerock[1] fällt Strychnin aus der neutralen Lösung seiner Salze vermittelst Pikrinsäure, sammelt den erhaltenen Niederschlag auf einem gewogenen Filter (Goochscher Tiegel leistet bessere Dienste. Anm. des Verf.) und wäscht mit kaltem Wasser so lange, bis das Filtrat farblos wird. Aus dem Gewicht des bei 105° getrockneten Pikrats von der Formel

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$$

berechnet er die Menge des Strychnins.

1) Arch. d. Pharm. **227**, 158 [1889], vgl. Flückiger daselbst **230**, 347 [1892].

Silicowolframsäure[1] fällt aus Strychninsalzlösungen ein schwer lösliches Salz, welches in der Kälte gefällt folgende Zusammensetzung hat:

$$12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2\,H_2O \cdot 4\,C_{21}H_{22}N_2O_2 + 8\,H_2O.$$

Wird die Flüssigkeit mit dem entstandenen Niederschlag erwärmt oder die Fällung in heißer Lösung vorgenommen, so bildet sich ein Hydrat, welches von dem bei gewöhnlicher Temperatur erhaltenen um ein Molekül Wasser ärmer ist. Der Niederschlag wird nicht als solcher gewogen, sondern geglüht und aus dem Rückstand (WoO_3 und SiO_2) die durch die Formel gegebene Strychninmenge berechnet ($12\,WoO_3 \cdot SiO_2$ entspricht $4\,C_{21}H_{22}N_2O_4$).

Pikrolonsäure wurde von Matthes und Rammstedt[2] zur quantitativen Bestimmung der Gesamtmenge von Alkaloiden im Brechnußextrakt und der Brechnußtinktur angewandt. Die Beschreibung des Versuches, welcher bewiesen hat, daß aus einer Äther-Chloroformlösung Strychnin und Bruzin quantitativ gefällt werden, mag ebensogut als Beispiel dienen, wie man auf diesem Wege Strychnin, falls es allein vorliegt, bestimmen kann.

Je 0,5 g Bruzin und Strychnin wurden in 10 g Chloroform gelöst und mit Äther genau auf 100 ccm aufgefüllt. Vier Portionen von je 10 ccm dieser Lösung, entsprechend 0,1 g Bruzin-Strychnin, wurden in einem Becherglas mit Äther auf 25 g verdünnt und mit 5 ccm $^1/_{10}$ N. alkoholischer Pikrolonsäure versetzt. Das ausgeschiedene Bruzin-Strychnin Pikrolonat wurde nach 24 Stunden auf einem Gooch-Tiegel gesammelt, mit 2 ccm einer Alkohol-Äthermischung (1 + 3) zur Entfernung überschüssiger Pikrolonsäure nachgewaschen, das Pikrolonat $^1/_2$ Stunde bei 110° getrocknet und zur Wägung gebracht. Der Berechnung wurde das mittlere Molekulargewicht von Bruzin und Strychnin 364,32 resp. das Molekulargewicht von Bruzin-Strychnin-Pikrolonat 628,32 zugrunde gelegt. Statt 0,1000 g Bruzin-Strychnin wurden gefunden: 0,0997 g, 0,0996 g, 0,0991 g, 0,1000 g.

Strychninpikrolonat hat die Formel: $C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$.

Ferrozyanwasserstoffsäure. Beckurts und Holst[3] geben an, daß in einer stark salzsauren Lösung Strychnin mit Ferrozyanwasserstoffsäure ein unlösliches, Bruzin dagegen ein leicht lösliches Salz liefert, wodurch beide Basen voneinander getrennt werden können. Die genannten Forscher wandten diese Methode an, um auf maßanalytischem Wege in einem Bruzin-Strychningemisch das letztere Alkaloid zu bestimmen; als Titerflüssigkeit diente eine eingestellte Lösung von Ferrozyankalium.

Die Reaktion verläuft nach der Gleichung:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 4\,HCl + [K_4Fe(CN)_6 + 3\,H_2O] =$$
$$= C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot H_4Fe(CN)_6 + 4\,KCl + 3\,H_2O.$$

1) Bertrand, Compt. rend. 128, 742.
2) A. a. O.
3) Pharm. Zentralhalle 28, 119 [1887]; 30, 574 [1889].

Da nach derselben 244 Teile kristallisiertes Ferrozyankalium 334 Teile Strychnin als saures Ferrozyanstrychnin ausfällen, so läßt sich nach der Ansicht von Beckurts und Holst — da die entsprechende Bruzinverbindung weit löslicher ist — das Strychnin vermittelst Ferrozyankaliumlösung (0,5 : 100) titrieren. Es wird dabei auf folgende Weise verfahren: Nachdem der Gesamtalkaloidgehalt ermittelt wurde, säuert man die erhaltene neutrale Lösung mit Salzsäure stark an, konzentriert auf einen Alkaloidgehalt von 0,5 bis 1,0 % und fügt so lange von der Ferrocyankaliumlösung hinzu, bis eine durch eine zwei- bis dreifache Lage Fließpapier gegangene Probe der Flüssigkeit mit verdünntem Eisenchlorid die Berlinerblaureaktion gibt. Die Differenz zwischen dem derart ermittelten und nach obiger Gleichung zu berechnenden Strychningehalt und der Gesamtbasenmenge ergibt den Bruzingehalt.

Harrison und Gair[1] konnten bei der Bestimmung des Strychnins auf diesem Wege keine genauen Resultate erhalten. Nach unpublizierten Versuchen des Verfassers ist das Ferrozyanbruzin — entgegen der Ansicht von Beckurts und Holst — in stark saurer Lösung schwer, in schwach saurer dagegen leichter löslich. Es wurden Bedingungen gefunden, bei welchen Strychnin quantitativ gefällt wird, Bruzin dagegen in Lösung bleibt; das erfolgt dann, wenn man die Lösung von 0,2 g Strychnin oder 0,2 g kristallisiertem Bruzin in 100 ccm verdünnter Salzsäure, welche durch Vermischen von 15 ccm Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 mit 85 ccm Wasser erhalten wird, mit der genügenden Menge einer nicht zu verdünnten Ferrozyankaliumlösung versetzt. Falls aber unter gleichen Bedingungen eine Lösung beider Alkaloide vorliegt, ist die quantitative Trennung undurchführbar, weil stets durch ferrozyanwasserstoffsaures Strychnin beträchtliche Mengen der Bruzinverbindung mitgerissen werden. Handelt es sich aber um die quantitative Bestimmung des von Nebenalkaloid freien Strychnins, so gibt es bequemere Methoden.

Refraktometrische Bestimmung. Wird Strychnin in Salzsäure von der Refraktometeranzeige 25,00 ($t = 17{,}5^0$) gelöst, so liefert es folgende Werte:[2]

Skalenteile des Zeissschen Eintauchrefraktometers	Strychnin g in 100 ccm	Skalenteile des Zeissschen Eintauchrefraktometers	Strychnin g in 100 ccm
25,00	0,00	26,70	0,30
25,30	0,05	27,00	0,35
25,55	0,10	27,30	0,40
25,85	0,15	27,60	0,45
26,15	0,20	27,90	0,50
26,45	0,25		

1) Pharm. Journal (4) 17, 165 [1903]. 2) Nach Bestimmungen d. Verf.

Bruzin $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 4H_2O$.

Maßanalytische Methoden. Die Messung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge wird nach Kippenberger am besten unter Anwendung von Koschenille als Indikator ausgeführt; gute Resultate liefern auch Jodeosin, Hämatoxylin und Azolitmin. Das bei der Neutralisation mit Schwefelsäure gebildete Sulfat entspricht der Formel

$$(C_{23}H_{26}N_2O_4)_2 \cdot H_2SO_4.$$

Mit Hilfe seiner Methode der jodometrischen Säuretitrierung erhielt Christensen bei der Bestimmung von Bruzin folgende Resultate:

In Arbeit genommen:	Gefunden:	In Arbeit genommen:	Gefunden:
0,5100 g	0,4937	0,6140 g	0,5850
0,6140 „	0,5910	0,6585 „	0,6340

Das Gewicht des wasserfreien Alkaloids wird mit Hilfe der auf S. 9 angegebenen Formel berechnet, wobei *V* gleich dem Molekulargewicht des Bruzins ist.

Die maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard gab Elvove beim Bruzinhydrochlorid gute Resultate.

Über die Methode von Falières siehe S. 7.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Wie Strychnin wird auch Bruzin durch Pikrinsäure[1] quantitativ gefällt. Man verfährt hier analog wie bei Strychnin.

Das wasserfreie Bruzinpikrat hat die Formel:

$$C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH.$$

Mit Pikrolonsäure bestimmt man das Bruzin nach der bei Strychnin angegebenen Vorschrift.

Das Bruzinpikrolonat hat die Formel: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$.

Refraktometrische Bestimmung. Bruzin ist gleich dem Chinin in Wasser nur in geringem Maße löslich, dagegen sehr leicht in Methylalkohol. Zu den Versuchen[2] diente reinstes Bruzin, das durch Trocknen bei 100° C von seinem Kristallwasser befreit worden war.

N—n Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm	N—n Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm
0,06	0,01	0,50	0,08	3,10	0,5
0,12	0,02	0,56	0,09	3,72	0,6
0,19	0,03	0,62	0,10	4,34	0,7
0,25	0,04	0,62	0,1	4,96	0,8
0,31	0,05	1,24	0,2	5,58	0,9
0,37	0,06	1,86	0,3	6,20	1,0
0,43	0,07	2,48	0,4	12,40	2,0

1) Gerock a. a. O.; vgl. die Angaben von Warren und Weiß auf S. 17.
2) Utz Chem.-Ztg. 1909, I 49.

In Salzsäure von der Refraktometeranzeige 25,00 ($t = 17,5^0$) gelöst, gab wasserfreies Bruzin folgende Werte[1]:

Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm	Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm	Skalenteile	Bruzin g in 100 ccm
25,00	0,00	26,10	0,20	27,25	0,40
25,30	0,05	26,4	0,25	27,5	0,45
25,55	0,10	26,7	0,30	27,8	0,50
25,85	0,15	26,95	0,35		

Kolorimetrische Bestimmung. Die Intensität der Färbung, welche in einer untersuchten Bruzinlösung mittels Salpetersäure erzeugt wird, vergleicht man mit der in einer Lösung von bekanntem Gehalt hervorgerufenen.[2] Die Ausführung wird bei den Trennungsmethoden beschrieben.

Die Bestimmung des Strychnins und Bruzins nebeneinander.

Über die von Beckurts und Holst angegebene Methode, welche auf der verschiedenen Löslichkeit der ferrozyanwasserstoffsauren Salze beruht, haben wir bereits auf S. 51 berichtet.

Die Methode von Gerock (vgl. S. 50) beruht auf dem verschiedenen Verhalten der beiden Basenpikrate gegen Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,056, indem diese bei Wasserbadtemperatur nur das Bruzinpikrat zerstört. Die beiden Basen werden mit Pikrinsäure gefällt, die Pikrate auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen, bis das Wasser farblos abläuft, bei 105° getrocknet und gewogen. Die getrockneten Pikrate bringt man hierauf möglichst vollständig in ein Becherglas und digeriert sie auf dem Wasserbad mit Salpetersäure obiger Konzentration (10% HNO_3), indem man die erwärmte Säure zur Zersetzung des auf dem Filter gebliebenen Bruzinpikrats zunächst mehrmals durch ersteres gehen läßt; man wäscht hierauf das Filter aus, neutralisiert genau und säuert mit Essigsäure schwach an. Das unverändert gebliebene Strychninpikrat sammelt man nach dem Erkalten der Flüssigkeit wieder auf dem gleichen Filter, wäscht aus, trocknet bei 105° und wägt. Die Differenz wird als Bruzinpikrat in Rechnung gesetzt und aus den Mengen der beiden Pikrate nach den bei Strychnin und Bruzin angegebenen Formeln der Gehalt an jeder der beiden Basen berechnet.

Methode von Keller.[3] 0,2 bis 0,4 g des getrockneten Alkaloidgemenges werden mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure im Wasserbad zur völligen Lösung erwärmt. [Sollten die Alkaloide zu wenig rein sein,

1) Nach Bestimmungen d. Verf.

2) Dowzard, Proceed. chem. Soc. 18, 220 [1902]; daselbst weitere Literaturangaben.

3) Z. österr. Apoth.-Ver. 1893, 587; Z. f. anal. Chem. 33, 493 [1894].

so reinigt man sie durch vorheriges Filtrieren der salz- oder schwefelsauren Lösung und Ausschütteln der alkalisierten Flüssigkeit mit Äther-Chloroformmischung. Ein kleiner Verlust an Alkaloiden kommt nicht in Betracht, da nur das Verhältnis der Strychnin- und Bruzinmenge festgestellt werden soll.] Nach vollständigem Erkalten setzt man zu der Lösung 1 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,41 bis 1,42 zu und schüttelt die Mischung um. Man läßt die rote Lösung 1 bis $1^1/_2$ Stunden lang stehen, wobei Bruzin vollständig zersetzt wird, gießt sie in einen Scheidetrichter, fügt 40 ccm Chloroform und 40 ccm Äther zu, schüttelt und versetzt mit 10 ccm 10prozentiger Ammoniaklösung. Man schüttelt kräftig eine Zeitlang, filtriert 40 ccm von der Äther-Chloroformlösung in ein tariertes Kölbchen und destilliert zur Trockne. Der Rückstand wird bei 95 bis 100° getrocknet und gewogen.

Die Kellersche Methode wurde von vielen Seiten bemängelt.

D. L. Howard gibt zwar an[1], daß diese Methode, falls genügend niedrige Temperaturen innegehalten werden, eine vollständige Beseitigung des Bruzins und Trennung desselben vom Strychnin gestattet; doch sowohl Gordin[2] wie Smith[3] erhielten nach der ursprünglichen Kellerschen Vorschrift für das Strychnin stets zu niedrige Resultate. Die Ursache davon ist die, daß Strychnin nicht vollkommen resistent gegen Salpetersäure ist, wobei selbstredend die Temperatur eine große Rolle spielt.

Gordin verfährt also auch auf folgende Weise: 0,2 bis 0,3 g des Alkaloidgemisches wird auf dem Wasserbad in 15 ccm 3prozentiger Schwefelsäure gelöst und die erkaltete Lösung mit 3 ccm eines kalten Gemisches gleicher Teile Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42 und Wasser versetzt; nach genau 10 Minuten wird die Flüssigkeit im Scheidetrichter mit Natronlauge stark alkalisiert und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Auszug destilliert man unter Zusatz von 2 ccm Amylalkohol ab und trocknet 2 Stunden lang bei 135 bis 140°.

Die Angaben der folgenden Forscher weisen darauf hin, daß durch die Abänderung von Gordin nicht alle Mängel der Kellerschen Methode beseitigt werden können.

Die späteren Untersuchungen verschiedener Forscher lassen die Anwesenheit einer gewissen Menge salpetriger Säure bei der Oxydation vermittelst Salpetersäure als unbedingt nötig erscheinen.

Nach W. C. Reynolds und R. Sutcliffe[4] ergibt sich für die Ausführung der Bestimmung folgendes: Auf eine Gesamtmenge von 0,4 g Alkaloide soll die Lösung mindestens 7% Salpetersäure enthalten und die

1) The Analyst 30, 261 [1905].
2) Arch. d. Pharm. 240, 641 [1902].
3) Amer. Journ. Pharm. 75, 253 [1903].
4) Journ. Chem. Soc. Ind. 25, 512.

Reaktion muß nach 10 Minuten unterbrochen werden. Während der Einwirkung der Salpetersäure darf die Temperatur nicht über 25° steigen. Die Salpetersäure soll aus einer roten rauchenden durch Verdünnung dargestellt werden, andernfalls ist ein Zusatz von Nitrit erforderlich, welches die Reaktion beschleunigt.

Webster und Pursch[1] haben die Kellersche Methode dahin abgeändert, daß das Alkaloidgemisch in 15 ccm 3prozentiger Schwefelsäure gelöst wird, worauf zur gekühlten Lösung 3 ccm einer Mischung gleicher Volumina Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,4 und Wasser und darauf 1 ccm einer 5prozentigen Natriumnitritlösung hinzugefügt wird. Die Flüssigkeit wird kurze Zeit geschüttelt und dann eine halbe Stunde beiseite gestellt, um sie nur dreimal währenddem aufzurühren.

Lyons[2] betont, daß man mit einer Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,4 bei der Oxydation des Bruzins nicht auskommen kann. Es ist ein Zusatz von Natriumnitrit erforderlich, während sonst eine stärkere Säure angewandt werden muß. Er empfiehlt also zu dem angegebenen Zweck 1,5 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42 mit 10 bis 20 mg Zucker schwach zu erwärmen, 1,5 ccm Wasser zuzufügen und nach dem Abkühlen mit diesem Gemisch die Lösung der Alkaloide zu versetzen. Weiter verfährt man genau nach der Kellerschen Methode, welche im Prinzip vom Arzneibuch der Vereinigten Staaten aufgenommen worden ist, mit dem Unterschied, daß Lyons als Lösungsmittel für das freie Strychnin anstatt reines Chloroform eine Mischung von 4 Teilen Chloroform und 3 Teilen Äther anwendet.

Pinchbeck[3] behauptet bei der Verwendung einer konzentrierten Salpetersäure mit 1% N_2O_4-Gehalt gute Resultate erhalten zu haben. Er führt die Bestimmung auf folgende Weise aus: Die gesamten Alkaloide, die aus 2 g Droge, 5 ccm Fluidextrakt oder 25 ccm Tinktur erhalten wurden, löst man in 15 ccm 3prozentiger Schwefelsäure, erwärmt die Lösung auf 25°, versetzt mit 1,5 ccm einer 1% N_2O_4 enthaltenden rauchenden Salpetersäure ($D^{15,5} = 1,435$), läßt unter gelegentlichem Umrühren 15 Minuten lang stehen, fügt dann 10prozentige Natriumkarbonatlösung im Überschuß zu und schüttelt einmal mit 10 ccm und zweimal mit je 5 ccm Chloroform aus.

Die Chloroformlösung wird mit 2prozentiger Natronlauge gewaschen, das Chloroform bis auf ca. 1 ccm abdestilliert, 2 ccm Amylalkohol hinzugefügt und die Lösung durch Überleiten von warmer Luft verdampft. Der Rückstand wird bei 110° zum konstanten Gewicht getrocknet und gewogen.

---

1) Amer. Journ. Pharm. 79, 1 [1907].
2) Pharmaceutical Journ. [4] 28, 610 [1908].
3) Pharmaceutical Journ. [4] 29, 144 [1909].

Kolorimetrische Bestimmung des Bruzins im Gemisch mit Strychnin.

Zur Bestimmung von Bruzin nach Dowzard[1] braucht man eine „Normallösung" dieses Alkaloids, welche 0,16 g wasserfreies Bruzin und 0,16 g Strychnin in 100 ccm 2prozentiger Schwefelsäure enthält. Man löst nun 0,1 g des untersuchten reinen Alkaloidgemisches in 50 ccm 2prozentiger Schwefelsäure, bringt diese Lösung sowie 50 ccm der „Normallösung" in die dazu bestimmten Gefäße und fügt an jeder Mischung gleichzeitig 5 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42 hinzu. Die Lösungen führt man in die Vergleichsrohre eines Gallenkampschen Kolorimeters ein, macht 5 Minuten nach Hinzufügen der Salpetersäure sechs Ablesungen und berechnet aus deren Mittel die Menge des Bruzins.

Koffein $C_8H_{10}N_4O_2$.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Nach Bertrand[2] wird Koffein in Gegenwart 3- bis 4prozentiger Salzsäure durch Silicowolframsäure quantitativ gefällt. Der Niederschlag wird mit Salzsäure gleicher Konzentration gewaschen, geglüht und gewogen.

Der Niederschlag hat die Zusammensetzung:

$$12WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2H_2O \cdot 3C_8H_{10}N_4O_2 + 6H_2O$$

folglich

$$12WoO_3 \cdot SiO_2 \text{ entsprechen } 3C_8H_{10}N_4O_2.$$

Die Kjehldalsche Stickstoffbestimmung. Forster und Reichelmann[3] extrahieren die alkalisierte Koffeinlösung mit Chloroform und nehmen im Trockenrückstand der Chloroformlösung eine Stickstoffbestimmung nach Kjehldal vor.

Refraktometrische Bestimmung.[4] Tabelle zur Bestimmung des prozentualen Gehaltes (g in 100 ccm) wässeriger Koffeinlösungen mittels des Zeissschen Eintauchrefraktometers:

(Dest. Wasser bei dieser Temperatur = 15,0 Skalenteile.)

Skalenteile	g in 100 ccm	Skalenteile	g in 100 ccm	Skalenteile	g in 100 ccm
15,0	0,0	15,4	0,08	15,8	0,16
15,1	0,02	15,5	0,10	15,9	0,18
15,2	0,04	15,6	0,12	16,0	0,20
15,3	0,06	15,7	0,14	16,1	0,22

1) Proceed. Chem. Soc. 18, 220 [1902].
2) Bull. d. la soc. chim [3] 21, 434 [1899].
3) Chem. Zentralbl. 1897, I, 1259.
4) Hanuš u. Chočensky, Zeitschr. Unters. Nahrungs- u. Genußm. 11, 318 [1906]; Utz, Chem.-Ztg. a. a. O.

Skalenteile	g in 100 ccm	Skalenteile	g in 100 ccm	Skalenteile	g in 100 ccm
16,2	0,24	17,5	0,50	18,8	0,76
16,3	0,26	17,6	0,52	18,9	0,78
16,4	0,28	17,7	0,54	19,0	0,80
16,5	0,30	17,8	0,56	19,1	0,82
16,6	0,32	17,9	0,58	19,2	0,84
16,7	0,34	18,0	0,60	19,3	0,86
16,8	0,36	18,1	0,62	19,4	0,88
16,9	0,38	18,2	0,64	19,5	0,90
17,0	0,40	18,3	0,66	19,6	0,92
17,1	0,42	18,4	0,68	19,7	0,94
17,2	0,44	18,5	0,70	19,8	0,96
17,3	0,46	18,6	0,72	19,9	0,98
17,4	0,48	18,7	0,74	20,0	1,00

Theobromin $C_7H_8N_4O_2$.

Die einfachste Trennung des Theobromins vom Koffein würde diejenige auf physikalischem Wege durch ungleiche Löslichkeit in irgendeinem Medium sein; zu diesem Zweck ist von manchen Benzol, von anderen Petroläther empfohlen worden. Im allgemeinen ist Koffein der lösliche Teil, das Theobromin dagegen der unlösliche. Da aber die Unlöslichkeit des letzteren keine vollkommene ist, müßte man eine Löslichkeitskorrektur anwenden. —

Die Methode von Kunze[1] erlaubt, auf chemischem Wege das Theobromin quantitativ, auch im Gemisch mit Koffein, zu bestimmen.

Theobromin:

```
 CH3—N—CH
     |   ||    CH3
     CO  C—N<
     |   |     >CO
  H—N——C═N
```

liefert mit ammoniakalischer $AgNO_3$-Lösung ein kristallwasserfreies, schwer lösliches Silbersalz ($C_7H_7N_4O_2Ag$), das Koffein dagegen:

```
 CH3—N—CH
     |   ||    CH3
     CO  C—N<
     |   |     >CO
CH3—N——C═N
```

welches kein durch Metall vertretbares Wasserstoffatom besitzt, reagiert unter gleichen Bedingungen nicht.

1) Zeitschr. f. anal. Chem. 33, 23 [1894].

Man hat es in der Hand, das Theobromin auf diesem Wege entweder gravimetrisch oder maßanalytisch zu bestimmen. Das erstere Verfahren ist etwas umständlicher.

I. Theobromin (oder ein Gemisch desselben mit Koffein) wird in ammoniakhaltigem Wasser gelöst und im Sieden Silbernitratlösung hinzugefügt. Es wird (am besten in einem Becher aus braunem Glas) die Flüssigkeit möglichst weit (bis auf einige ccm) eingedampft, der Niederschlag aufs Filter gebracht und mit heißem Wasser bis zum Verschwinden der Silberreaktion im Waschwasser gewaschen. Der Niederschlag wird geglüht und gewogen. Aus dem Gewicht des Silbers wird durch Multiplikation mit 1,66 direkt die entsprechende Menge Theobromin (108 Ag = 180 Theobromin) berechnet.

II. Einfacher gestaltet sich die Bestimmung, wenn man zu der Alkaloidlösung ein gemessenes Volum einer Silbernitratlösung vom bekannten Gehalt zusetzt und nach beendeter Fällung im Filtrat und Waschwasser das gelöst gebliebene Silber mittels Rhodanlösung, deren Wirkungswert gegen die Silberlösung vorher genau festgestellt war, titriert.

Die Titration wird im erkalteten Filtrat, nach Zusatz von ca. 5 ccm kalt gesättigter Ferriammoniumsulfat-Lösung als Indikator und ausgekochter Salpetersäure bis zur Entfärbung ausgeführt.

Beispiel. Die Silberlösung enthält 5 g $AgNO_3$ in 100 ccm, folglich 1 ccm = 0,03176 g Ag; 14,7 ccm Rhodanlösung ($^1/_{10}$ n) = 5 ccm obiger Silberlösung = 0,1588 g Ag, folglich 1 ccm = 0,0108 g Ag,

0,2405 g Theobromin + 15 ccm $AgNO_3$-Lösung = 0,4764 g Ag
verbraucht 30,7 ccm NH_4CNS-Lösung . . . = 0,3316 g Ag
gebunden an Theobromin 0,1448 g Ag
= 0,2404 g Theobromin.

Morphin $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$.

Messung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge. Nach Kippenberger wird die Titrierung am besten unter Zuhilfenahme von Lackmoid oder Koschenille als Indikator vorgenommen. Bei der Neutralisierung mit Schwefelsäure entsteht das Sulfat:

$$[C_{17}H_{19}NO_3]_2 \cdot H_2SO_4.$$

Über die Methode von Falières s. S. 6.

Jodometrische Säuretitrierung. Nach Christensen liefert die Methode ganz exakte Resultate. Um Reduktion der Jodsäure mittels des Morphins zu vermeiden, empfiehlt es sich, zuerst Jodkalium und nachher jodsaures Kalium beizugeben. Auch in wässeriger Lösung — ohne Weingeist — läßt sich diese Bestimmung ausführen, jedoch weniger genau, da eine Spur der Perjodide am Ende der Titrierung unaufgelöst bleibt, weshalb die Resultate auch sämtlich ein wenig zu hoch sind.

Die **Volhardsche Fällungsmethode** wurde von Elvove mit Erfolg beim Morphinhydrochlorid angewandt.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Matthes und Rammstedt[1] haben mit gutem Erfolg Pikrolonsäure zur Bestimmung des Morphins angewandt. Die wässerige, möglichst neutrale Lösung des Morphinhydrochlorids [0,1 g auf 100 ccm Wasser] wird mit $^{n}/_{10}$-alkoholischer Pikrolonsäure versetzt, der entstandene Niederschlag nach 15 Stunden auf einem gewogenen Gooch-Tiegel gesammelt, mit möglichst wenig Wasser nachgewaschen und bei 110° eine halbe Stunde lang getrocknet. Der Niederschlag ist Morphinpikrolonat von der Formel:

$$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5.$$

Die Methode von Kieffer[2], welche später Reichard[3] auszubauen versuchte und welche auf der Reduktion von Silbersalzen durch Morphin und Wägen des ausgeschiedenen Silbers beruht, erwies sich als ungenau.[4] Die Reaktion verläuft nicht molekular.

Mittels Silicowolframsäure hat Bertrand[5] das Morphin gravimetrisch bestimmt. (Ausführung wie bei Strychnin.) Der entstandene Niederschlag hat die Zusammensetzung:

$$12\,WoO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2H_2O \cdot 4C_{17}H_{19}NO_3 + 9H_2O \text{ (oder } 8H_2O).$$

Aus dem Glührückstand wird die Menge des Alkaloids berechnet; $12\,WoO_3 \cdot SiO_2$ entspricht 4 Molekülen Morphin.

Refraktometrische Bestimmung. Für reines, bei 110° entwässertes Morphin, welches in Salzsäure von der Refraktometeranzeige 25,00 ($t = 17{,}5^0$) gelöst war, erhielt Utz nachstehende Werte:

Skalenteile des Refraktometers	Morphin g in 100 ccm	Skalenteile des Refraktometers	Morphin g in 100 ccm
25,00	0,00	25,8	0,16
25,1	0,02	25,9	0,18
25,2	0,04	26,0	0,20
25,3	0,06	26,1	0,22
25,4	0,08	26,2	0,24
25,5	0,10	26,3	0,26
25,6	0,12	26,4	0,28
25,7	0,14	26,5	0,30

1) Arch. d. Pharm. **245**, 112 [1907].
2) Ann. d. Chem. **27**, 271.
3) Chem.-Ztg. **1900** 1061; **1901** 816.
4) Mercks Jahresber. **1901**, 26; Heyl, Chem. Zentralbl. **1903**, I, 480.
5) Compt. rend. **128**, 742.

Skalenteile des Refraktometers	Morphin g in 100 ccm	Skalenteile des Refraktometers	Morphin g in 100 ccm
26,6	0,32	28,4	0,68
26,7	0,34	28,5	0,70
26,8	0,36	28,6	0,72
26,9	0,38	28,7	0,74
27,0	0,40	28,8	0,76
27,1	0,42	28,9	0,78
27,2	0,44	29,0	0,80
27,3	0,46	29,1	0,82
27,4	0,48	29,2	0,84
27,5	0,50	29,3	0,86
27,6	0,52	29,4	0,88
27,7	0,54	29,5	0,90
27,8	0,56	29,6	0,92
27,9	0,58	29,7	0,94
28,0	0,60	29,8	0,96
28,1	0,62	29,9	0,98
28,2	0,64	30,0	1,00
28,3	0,66		

Für das Morphinhydrochlorid in wässeriger Lösung wurde folgende Tabelle ermittelt:

Skalenteile des Refraktometers	Morphinhydrochlorid g in 100 ccm Wasser	Skalenteile des Refraktometers	Morphinhydrochlorid g in 100 ccm Wasser
15,00	0,00	19,40	0,80
15,11	0,02	19,95	0,90
15,55	0,10	20,50	1,00
16,10	0,20	23,25	1,50
16,65	0,30	26,00	2,00
17,20	0,40	28,75	2,50
17,75	0,50	31,50	3,00
18,30	0,60	34,25	3,50
18,85	0,70	37,00	4,00

Für die Lösungen von reinem entwässertem Morphin in Methylalkohol konnte die nachstehende Tabelle aufgestellt werden. Da die verschiedenen Sorten von Methylalkohol nicht alle den gleichen Brechungsindex besitzen, wurde die Formel N-n gewählt, in welcher N Refraktometeranzeige der Lösung von Morphin in Methylalkohol, n Refraktometeranzeige des zur Lösung verwendeten Methylalkohols bedeutet. N-n ist demnach die Differenz zwischen beiden Werten.

N-n Skalenteile	Morphin g in 100 ccm	N-n Skalenteile	Morphin g in 100 ccm	N-n Skalenteile	Morphin g in 100 ccm
0,06	0,01	1,26	0,21	2,46	0,41
0,12	0,02	1,32	0,22	2,52	0,42
0,18	0,03	1,38	0,23	2,58	0,43
0,24	0,04	1,44	0,24	2,64	0,44
0,30	0,05	1,50	0,25	2,70	0,45
0,36	0,06	1,56	0,26	2,76	0,46
0,42	0,07	1,62	0,27	2,82	0,47
0,48	0,08	1,68	0,28	2,88	0,48
0,54	0,09	1,74	0,29	2,94	0,49
0,60	0,10	1,80	0,30	3,00	0,50
0,66	0,11	1,86	0,31	3,30	0,55
0,72	0,12	1,92	0,32	3,60	0,60
0,78	0,13	1,98	0,33	3,90	0,65
0,84	0,14	2,04	0,34	4,20	0,70
0,90	0,15	2,10	0,35	4,50	0,75
0,96	0,16	2,16	0,36	4,80	0,80
1,02	0,17	2,22	0,37	5,10	0,85
1,08	0,18	2,28	0,38	5,40	0,90
1,14	0,19	2,34	0,39	5,70	0,95
1,20	0,20	2,40	0,40	6,00	1,00

Was die Bestimmung von Morphin in Opium, Opiumextrakt und Opiumtinkturen anbelangt, so haben vergleichende Untersuchungen ergeben, daß die refraktometrische Bestimmung des Morphins direkt im Rückstand unbrauchbare Werte liefert.

Kolorimetrische Morphinbestimmung. Stein[1] hat noch im Jahre 1869 versucht, Morphin dadurch zu bestimmen, daß er die Menge Jod, welche aus Jodsäure durch die Reduktionswirkung des Alkaloids ausgeschieden wird, kolorimetrisch schätzte. Als Lösungsmittel für Jod diente Chloroform.

Georges und Gascard[2] wie auch Mai und Rath[3] haben sich teils um die Vervollkommnung dieser, teils um die Auffindung einer anderen zuverlässigeren kolorimetrischen Methode, jedoch vergebens, bemüht.

Kodein $C_{18}H_{21}NO_3$ ($+H_2O$).

Messung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge. Nach Kippenberger wird die Titrierung am besten bei Anwendung von Jod-

1) Polyt. Centralbl. 1869, 1251.
2) Journ. d. Pharm. et Chim. 23, Nr. 11 [1906].
3) Arch. d. Pharm. 245, 112 [1907].

eosin oder Lackmoid als Indikator ausgeführt; gute Resultate erhielt derselbe Forscher auch mit Uranin, Hämatoxylin und Koschenille.

Das bei der Neutralisation mit Schwefelsäure gebildete Sulfat entspricht der Formel:

$$(C_{18}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4.$$

Über die Methode von Falières s. S. 6.

Die jodometrische Säuretitrierung gab Christensen folgende Resultate:

In Arbeit genommen:	Gefunden:
0,1397 g	0,1370 g
	0,1399 „
0,2797 „	0,2798 „
	0,2784 „

Die Bestimmung läßt sich ebenso gut in wässeriger, wie in weingeistiger Lösung ausführen, denn der Perjodid-Niederschlag löst sich leicht in dem Natriumthiosulfat und die Flüssigkeit erscheint klar, während noch genug Jod vorhanden ist, um sie gelbbraun zu färben. Die Schlußreaktion tritt mit ungewöhnlicher Schärfe ein.

In der auf S. 8 angegebenen Formel ist für V das Molekulargewicht des Kodeins zu setzen.

Die **Volhardsche Fällungsmethode** lieferte Elvove beim Kodeinhydrochlorid gute Resultate.

Gewichtsanalytische Bestimmung. Matthes und Rammstedt[1] bestimmten das Kodein auf folgende Weise: 0,2000 g Kodeinphosphat werden mit Wasser zu 100 ccm gelöst. Je 10,0 ccm = 0,02 Kodeinphosphat werden in einem Bechergläschen mit 2,0 ccm $^1/_{10}$ n-alkoholischer Pikrolonsäure versetzt. Das Salz fällt sofort aus und wird nach 15 Stunden auf einem Gooch-Tiegel gesammelt, scharf abgesogen und mit etwas Wasser nachgewaschen, sodann bei 110° getrocknet und gewogen.

Das Pikrolonat hat die Zusammensetzung:

$$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5.$$

Bei den Versuchen der genannten Autoren wurde durchschnittlich 0,0004 g Kodeinphosphat zu wenig gefunden. Die Bestimmungsmethode würde also hinreichend genaue Werte liefern.

Narkotin $C_{22}H_{23}NO_7$.

Maßanalytische Bestimmung. Bei der maßanalytischen Bestimmung der zur Neutralsalzbildung nötigen Säuremenge empfiehlt Kippenberger Lackmoid als Indikator anzuwenden. Bei der Neutralisierung mit Schwefelsäure entsteht das Sulfat:

$$(C_{22}H_{23}NO_7)_2 \cdot H_2SO_4.$$

1) a. a. O.

Jodometrische Säuretitrierung. Christensen betont, daß man nach dieser Methode richtige Resultate erhält, falls man die alkoholisch-wässerige Lösung vor dem Titrieren auf —5° abkühlt. Letzteres hat den Zweck die Dissoziation des Narkotinsulfats zu verringern.

Die maßanalytische Fällungsmethode nach Volhard lieferte Elvove beim Narkotinhydrochlorid gute Resultate.

In bezug auf die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide Thebain und Papaverin wird auf die Forschungsergebnisse Kippenbergers und Elvoves (s. Allg. Teil) hingewiesen.

Trennung der Opiumalkaloide.

Von den sechs wichtigsten Opiumalkaloiden: Morphin, Kodein, Thebain, Papaverin, Narkotin und Narzein, kann man die drei ersteren als starke Basen bezeichnen; ihre Lösungen in indifferenten Lösungsmitteln reagieren auf Lackmus stark alkalisch, aus den Lösungen ihrer Salze kann durch indifferente Lösungsmittel kein Alkaloid (oder nur Spuren davon) ausgeschüttelt werden. Die drei letztgenannten Alkaloide sind schwache Basen. Sie können selbst ihren sauren Lösungen durch Ausschütteln mit indifferenten Flüssigkeiten wie Äther, Benzol, Chloroform, Amylalkohol entzogen werden; die freien Basen reagieren nicht auf Lackmuspapier.

Die schwachen Opiumbasen werden aus den Lösungen ihrer Salze sämtlich als freie Basen gefällt durch eine vorsichtig mit Essigsäure neutralisierte Lösung von Natriumazetat, durch Ammoniumazetat, Ammoniumoxalat, Natriumsalizylat, Kaliumtartrat, Natriumbenzoat und Natriumbikarbonat (sämtlich in konzentrierten Lösungen). Thebain wird nur durch Natriumsalizylat und Bikarbonat gefällt, Morphin und Kodein durch keines der genannten Alkalisalze.

Die Fällung durch Natriumazetat tritt nach einigem Stehen noch ein bei Lösungen von Narkotin 1:40000, von Papaverin 1:30000; bei Narzein ist die Reaktion weitaus nicht so empfindlich (ungefähr 1:600). Aus Thebainlösungen 1:2000 wurde durch einen Überschuß von Natriumsalizylat noch das schwer lösliche Thebainsalizylat gefällt.

Diese Verhältnisse benutzte Plugge,[1] um eine Methode zur Trennung der sechs Opiumalkaloide, die einzige, über die wir jetzt verfügen, auszuarbeiten.

Enthält die betreffende Lösung die sechs Opiumbasen in Form von Hydrochloriden, von Narzein jedoch nicht mehr als $^1/_6$%, so wird durch Zusatz von Natriumazetat Papaverin und Narkotin gefällt.

Löst man die gefällten Alkaloide in der gerade ausreichenden Menge verdünnter Salzsäure und verdünnt diese Lösung, bis dieselbe nicht mehr als $^1/_4$% Narkotin enthalten kann, so wird nunmehr bei Zusatz einer

---

1) Plugge, Arch. d. Pharm. 224, 993 [1885]; 225, 343 [1886].

Lösung von Ferrizyankalium nur noch ferrizyanwasserstoffsaures Papaverin gefällt. Dasselbe kann durch Behandlung mit verdünnter Alkalilösung, Waschen, Lösen in verdünnter Salzsäure und Fällen mit Ammoniak rein gewonnen werden.[1]

Das Filtrat von dem durch Natriumazetat erhaltenen Niederschlag wird zur Abscheidung des Narzeins so weit konzentriert, daß der Gehalt desselben an Narzein über $^1/_6\,\%$ steigt. Nach dem Erkalten und ruhigen Stehenlassen der Flüssigkeit kristallisiert das Narzein aus derselben aus; durch geeignete Konzentration kann man auf diese Weise den größeren Teil des Narzeins direkt rein, d. h. zu Identitätsreaktionen geeignet zur Abscheidung bringen.

Um aus dem Filtrate von diesem Niederschlag das Thebain zur Abscheidung zu bringen, versetzt man dasselbe mit einer konzentrierten Lösung von Natriumsalizylat. Das nach 24- bis 48-stündigem Stehen abfiltrierte Thebainsalizylat trocknet man und wägt oder man scheidet aus ihm das freie Alkaloid ab.

Die vom gefällten Thebainsalizylat abfiltrierte Flüssigkeit enthält außer Kodein und Morphin nebst Spuren Narzein und Thebain noch die in Lösung gebliebenen Reste der Fällungsmittel. Hiervon müssen die Salizylsäure und das Narzein entfernt werden, bevor Kodein und Morphin abgesondert werden können. Zu diesem Zweck wird die betreffende Flüssigkeit mit verdünnter Salzsäure versetzt, nach einigem Stehen von der abgeschiedenen Salizylsäure abfiltriert und endlich das direkt in einem Scheidetrichter aufgefangene Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt. Kodein und Morphin gehen nicht oder nicht wesentlich aus der sauren Lösung in das Chloroform über, wohl aber entzieht letzteres derselben die Salizylsäure sowie Narzein und Thebain, die Alkaloide um so leichter, als deren Lösung ja essigsaures Natrium enthalten hatte, nach Zufügen der Salzsäure also als essigsauer zu betrachten ist.

Die ausgeschüttelte saure Lösung wird durch Erwärmen vom gelösten Chloroform befreit. Zur Trennung des Kodeins vom Morphin benutzt Plugge die Tatsache, daß selbst eine 4 prozentige Lösung von Morphinhydrochlorid durch Rhodankalium nicht gefällt wird, während aus Kodeinlösungen sich Kodeinrhodanat abscheidet. Bei hinreichender Konzentrierung der Kodeinlösungen kann man auf diese Weise den größten Teil des Kodeins abscheiden, während das Morphin ganz in Lösung bleibt.

Die vom abgeschiedenen Kodeinrhodanat abfiltrierte Flüssigkeit mischt man zur Reingewinnung des Morphins mit einer geringen Menge Ammoniak und läßt das Gemisch einige Zeit in einem offenen Becherglas stehen. Das Morphin scheidet sich hiernach kristallinisch ab, während der geringe Rest des Kodeins in Lösung bleibt. Die Morphinkristalle sind nach Abwaschen mit Wasser rein.

1) Plugge gelang es, auf diese Weise 98 % des angewandten Alkaloids abzuscheiden.

Hat man sehr geringe Mengen Kodein und Morphin zu trennen, so wird die saure Flüssigkeit durch Ammoniak alkalisch gemacht, und nachdem man sie einige Zeit im Scheidetrichter hat stehen lassen, mit absolutem Chloroform ausgeschüttelt. Durch dieses wird Kodein, aber nicht Morphin gelöst.

Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Chloroform säuert man mit Salzsäure an, befreit vom Chloroform durch Erwärmen, alkalisiert mit Ammoniak und zieht das Morphin mit warmem Amylalkohol aus.

Zur Trennung des Narkotins vom Papaverin schlug Hesse[1] vor, Oxalsäure anzuwenden. Papaverin gibt ein schwer lösliches Dioxalat, während Narkotin in Lösung bleibt. Das gefällte Salz wird mit Chlorkalzium unter Bildung des Papaverinhydrochlorids zerlegt und aus der Lösung die freie Base durch Ammoniak gefällt.

Fouquet[2] schlug vor, zur Trennung des Morphins vom Kodein Anisol anzuwenden, in dem Kodein ziemlich leicht, Morphin dagegen unlöslich ist.

In diesem Kapitel angeführte Trennungsmethoden zeichnen sich nicht durch besondere Genauigkeit aus; der Vollständigkeit halber muß man sie aber anführen. Dasselbe gilt in bezug auf die folgenden Methoden.

Von van der Wielen[3] wurde die Bestimmung von Narkotin und Kodein im Opium auf folgende Weise ausgeführt: 3 g Opiumpulver wurden mit 90 ccm Äther und 5 ccm 10 prozentiger Natronlauge, welche Morphin und Narzein bindet, geschüttelt, daraufhin 3 g Kalziumchlorid hinzugefügt und 24 Stunden stehen gelassen. Von der ätherischen Lösung wurden 75 ccm (entsprechend 2,5 g Opium) abfiltriert, die ätherische Lösung bis auf 15 ccm abdestilliert und die übriggebliebene Menge wiederholt mit 2,5 prozentiger Salzsäure ausgeschüttelt. Die filtrierte salzsaure Lösung wurde mit 10-prozentiger Natronlauge deutlich alkalisiert, wiederum mit 25 ccm Äther geschüttelt, mit 5 g Kalziumchlorid versetzt und die ätherische Lösung abfiltriert. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand unter Erwärmen in 4 g 90 prozentigem Alkohol aufgelöst. Die nach 24 Stunden abgeschiedenen Kristalle wurden auf einem zuvor getrockneten und gewogenen Filter gesammelt, mit 5 ccm 90 prozentigem Alkohol nachgewaschen, zuerst an der Luft und nachher bei 100° getrocknet und gewogen.

Van der Wielen addiert zu dem Gewicht des so gewonnenen Narkotins 0,016 g (Korrektur für die Löslichkeit des Narkotins in 90 prozentigem Alkohol) hinzu und multipliziert mit 40 um direkt den Prozentgehalt des Opiums an Narkotin zu erhalten.

Das bei der Narkotinbestimmung resultierende alkoholische Filtrat fängt man nach der genannten Vorschrift in einem Porzellanschälchen auf,

1) Ann. d. Chem. 153, 75.
2) Chem. Zentralbl. 1897, I, 343.
3) Pharm. Weekblad 40, 189.

fügt 10 ccm Wasser hinzu, dampft auf dem Wasserbad bis auf 10 g ein, läßt 24 Stunden lang stehen, filtriert, wäscht das hierbei zurückbleibende Harz samt Schälchen und Filter dreimal mit je 5 ccm Wasser aus, versetzt das Filtrat mit 50 ccm $^1/_{100}$-Normalsäure sowie 3 Tropfen Hämatoxylinlösung und titriert den Säureüberschuß mit $^1/_{100}$-Normalkali zurück. Daraus berechnet man die Menge des Kodeins.

Diese Methode, welche bei manchen Opiumsorten Schwierigkeiten machte, hat van der Wielen, wie folgt, abgeändert: Das Opium wird in 70prozentigem Alkohol unter Rückfluß eine Stunde lang gekocht, darauf filtriert und die den 3 g Ausgangsmaterial entsprechende Menge der alkoholischen Flüssigkeit auf 3 g eingedampft. Dieser Rückstand wird unter dreimaligem Nachspülen mit je 2,5 ccm Wasser in einen Kolben gebracht, mit 90 ccm Äther und 5 ccm 10prozentiger Natronlauge versetzt. Man schüttelt während 3 Stunden bisweilen um, gibt dann 3 g Tragant hinzu, hebt 75 der klaren ätherischen Lösung ab und dampft sie ein. Den Rückstand löst man unter Erwärmen in 4 g 90prozentigem Alkohol, filtriert nach 24 Stunden die abgeschiedenen Narkotinkristalle ab, wäscht sie mit 5 ccm Alkohol nach, trocknet sie und wägt. Im übrigen wird nach der oben angeführten Vorschrift verfahren.

Nach Andrews[1] ist die Methode van der Wielen's nicht zu empfehlen. Das von ihm ausgearbeitete Verfahren zur Bestimmung des Kodeins im Opium beruht: 1. auf der Entfernung des Narkotins (und der färbenden Bestandteile) mit Bleiazetatlösung, 2. auf der Abscheidung harziger Stoffe und des Thebains durch Natriumsalizylatlösung, 3. auf der Konzentration der erhaltenen wässerigen Lösung und dem Entfernen von in Äther löslichen Substanzen durch Ausschütteln mit diesem Lösungsmittel, 4. auf dem Zusatz von Natronlauge im Überschuß, um Morphin zu binden und das Kodein mit Äther ausschütteln zu können.

Zahlreiche Methoden zur Isolierung des Morphins aus dem Opium sind in Vorschlag gebracht worden. Hager zählt im Ergänzungsband zu seiner Pharmazeutischen Praxis die damals (1883) bekanntesten auf; ihre Zahl beträgt 37.

Es kann nicht im Rahmen unserer Monographie liegen, diese Methoden, die sich meistenteils nur durch verschiedene Art der Extraktion unterscheiden, zu besprechen. Der dem Gerichtschemiker etwa in dieser Hinsicht gestellten Aufgabe muß hier schon die Prüfungsvorschrift des Deutschen Arzneibuches gerecht werden, welche wir, wie überhaupt alle sich auf quantitative Bestimmung der Alkaloide beziehenden Vorschriften dieses Arzneibuches, im Anhange folgen lassen.

---

1) The Analyst 36, 489.

Es möge hier nur hinzugefügt werden, daß bei der Extraktion des Opiums mit Wasser die Mitwirkung einer Säure überflüssig ist, da das Morphin bis auf geringe — 0,02 bis 0,05 % betragende — Mengen in Form eines in Wasser leicht löslichen Salzes zugegen ist. Zu einer Vernachlässigung dieser äußerst geringen Menge kann man sich aber um so mehr berechtigt fühlen, weil durch die Säurebehandlung auch das im Opium vorhandene freie Narkotin in Lösung geht und hier bei der Morphinbestimmung lästig fällt. Weingeist eignet sich zur Extraktion deshalb nicht, weil die Beseitigung des größten Teils des Alkohols erfolgen muß, wenn man Morphin abscheiden will. Das angewandte Lösungsmittel aber einzudampfen, ist deshalb unzweckmäßig, weil Morphin sich leicht in der Wärme zersetzt, ebenso mehrere derjenigen Stoffe, welche neben dem Morphin in Lösung gehen und so zur Bildung schmieriger Absätze Veranlassung geben.

Aus dem wässerigen Opiumauszuge läßt sich das Morphin durch Ammoniakflüssigkeit ausfällen. Der Niederschlag enthält aber neben Morphin auch harzige Stoffe und Narkotin, dessen Abscheidung vermieden wird, wenn dem Auszug etwas Äther (Essigäther) zugesetzt wird. Der Zusatz von Äther hat ferner den Vorteil, daß Morphin besonders rein kristallisiert, weil der Äther färbende Substanzen löst.

Was die auf Extraktion des Opiums mit dünner Kalkmilch beruhenden Methoden anbelangt, so stützen sie sich auf die Löslichkeit des Morphins in Kalziumhydroxyd (während Narkotin ungelöst bleibt) und die Zersetzung des in Wasser gelösten Morphinkalks durch Chlorammonium. Sie liefern alle zu hohe Resultate, da das Morphin noch stark verunreinigt ausfällt.

Eine vergleichende Untersuchung über die von sechs verschiedenen Pharmakopöen angegebenen Isolierungsmethoden für Morphin hat neulich Debourdeaux[1] ausgeführt.

---

1) Journ. Pharm. et Chim. [7] 4, 13, 65, 105 [1911].

Anhang.

Obwohl wir in dieser Schrift nur die Methoden der Bestimmung bereits extrahierter Alkaloide besprechen, wird es doch vielleicht für den Gerichtschemiker von gewissem Wert sein, wenn er hier auch jene Vorschriften findet, welche vom Arzneibuch sowohl für die Isolierung wie auch die quantitative Bestimmung der Alkaloide in Arzneimitteln vorgeschrieben werden.

Um dieses Kapitel nicht zu umfangreich zu gestalten, wurden nur die Vorschriften des Deutschen Arzneibuches (V. Ausgabe) berücksichtigt.

Chinarinde. 12 g fein gepulverte Chinarinde übergießt man in einem Arzneiglase mit 30 g Chloroform und 30 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natronlauge und 5 g Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen. Alsdann fügt man 60 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 80 g des Chloroformäthergemisches (= 8 g Chinarinde) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 20 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch nach Zusatz von so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 25 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 4 g Chinarinde) in einen Kolben ab, fügt etwa 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 4,1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß

mindestens 8,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 6,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonidin, Hämatoxylin als Indikator).

Granatrinde. 12 g fein gepulverte Granatrinde übergießt man in einem Arzneiglase mit 120 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln mit 10 ccm einer Mischung aus 1 Teil Natronlauge und 1 Teil Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen. Alsdann filtriert man nach vollständiger Klärung 80 g der ätherischen Lösung (= 8 g Granatrinde) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa die Hälfte des Äthers bei möglichst niedriger Temperatur ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 40 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz kräftig umschüttelnd, zufließen, bis die untere wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 18 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 22 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,4 Prozent Granatrindenalkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00148 g Granatrindenalkaloide, Jodeosin als Indikator).

Tollkirschenextrakt [Extractum Belladonnae]. 3 g Tollkirschenextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 g Wasser und 5 g absolutem Alkohol, fügt 70 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln 5 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 50 g der ätherischen Lösung (= 2 g Tollkirschenextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Äthers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einem Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in

einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man alsdann 20 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^{1}/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, hinzufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat.

Aus der Anzahl der zur Sättigung des Hyoscyamins verbrauchten Kubikzentimeter $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 0,001445 der Hyoscyamingehalt in 1 g des Tollkirschenextrakts.

Die Gehaltsbestimmung des eingestellten Tollkirschenextrakts erfolgt in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben. Es müssen 9,6 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 10,4 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Hyoscyamins verbraucht werden, was einem Gehalte von 1,5 Prozent Hyoscyamin entspricht (1 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00289 g Hyoscyamin, Jodeosin als Indikator).

Wässeriges Chinaextrakt [Extractum Chinae aquosum]. 3 g wässeriges Chinaextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 g Wasser und 5 g absolutem Alkohol, fügt 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 10 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt unter häufigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g des Chloroformäthergemisches (= 2 g wässeriges Chinaextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^{2}/_{3}$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches aus 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch nach Zusatz von so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollvollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 10 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mischt man 50 ccm (= 1 g wässeriges Chinaextrakt) in einen Kolben ab, fügt 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^{1}/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark

gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 3 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 2 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkoloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 6,18 Prozent Alkoloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonidin, Hämatoxylin als Indikator).

Chinafluidextrakt [Extractum Chinae fluidum]. 10 g Chinafluidextrakt dampft man in einem gewogenen Schälchen auf dem Wasserbad auf etwa 5 g ein, bringt den Rückstand noch warm in ein Arzneiglas und fügt 5 g absoluten Alkohol hinzu, die zuvor in kleinen Anteilen zum Ausspülen des Schälchens verwendet wurden. Hierauf versetzt man das Gemisch mit 25 g Chloroform und 20 g Äther, fügt nach kräftigem Umschütteln 6 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 80 g des Chloroformäthergemisches (= 8 g Chinafluidextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa die Hälfte davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 20 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 4 g Chinafluidextrakt) in einen Kolben ab, fügt 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 5,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 4,6 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 3,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 Chinin und Cinchonin, Hämatoxylin als Indikator).

Weingeistiges Chinaextrakt [Extractum Chinae spirituosum]. 2 g weingeistiges Chinaextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 g Wasser und 5 g absolutem Alkohol, fügt 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 10 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g des Chloroformäthergemisches (= 1,33 g weingeistiges Chinaextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches aus 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssig-

keiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch nach Zusatz von so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einem Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 10 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 0,67 g weingeistiges Chinaextrakt) ab, fügt 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 2,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 2,6 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 12 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonin, Hämatoxylin als Indikator).

Granatrindenfluidextrakt [Extractum Granati fluidum]. 10 g Granatrindenfluidextrakt dampft man in einem gewogenen Schälchen auf dem Wasserbad auf etwa 5 g ein, bringt den Rückstand noch warm in ein Arzneiglas und fügt 5 g Natriumkarbonatlösung hinzu, die zuvor in kleinen Anteilen zum Ausspülen des Schälchens verwendet wurden. Hierauf versetzt man das Gemisch mit 60 g Äther und läßt es unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann filtriert man nach vollständiger Klärung 48 g der ätherischen Lösung (= 8 g Granatrindenfluidextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa die Hälfte des Äthers bei möglichst niedriger Temperatur ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt das Gemisch 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 20 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten

lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung, läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 9,2 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 10,8 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,2 Prozent Granatrindenalkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00148 g Granatrindenalkaloide, Jodeosin als Indikator).

Hydrastisfluidextrakt [Extractum Hydrastis fluidum]. 10 g Hydrastisfluidextrakt dampft man nach Zusatz von 20 g Wasser in einem gewogenen Schälchen auf dem Wasserbad auf etwa 8 g ein, fügt 1,5 ccm verdünnte Salzsäure hinzu und bringt das Gemisch in ein gewogenes Kölbchen. Hierauf spült man das Schälchen sorgfältig so oft mit je 1,5 ccm Wasser nach, bis das Gewicht der vereinigten Flüssigkeiten 20 g beträgt, fügt 1 g Talk hinzu, schüttelt kräftig um und filtriert durch ein trockenes Filter von 8 cm Durchmesser in ein trockenes Gefäß. 10 g dieses Filtrates (= 5 g Hydrastisfluidextrakt) bringt man in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt, fügt 4 ccm Ammoniakflüssigkeit und 30 ccm Äther hinzu, schüttelt das Gemisch einige Minuten lang kräftig, setzt dann 30 ccm Petroleumbenzin hinzu und schüttelt von neuem einige Minuten lang. Nach Zusatz von 1,5 g Traganthpulver schüttelt man hierauf kräftig noch so lange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, filtriert diese durch ein gut bedecktes trockenes Filter in eine trockene Flasche und bringt sofort 40 ccm des Filtrats (= 3,33 g Hydrastisfluidextrakt) in ein gewogenes Kölbchen. Nach freiwilligem Verdunsten des Äthers bei 25° bis 30° trocknet man den Rückstand vollständig bei 100° und wägt nach dem Erkalten im Exsikkator. Das Gewicht des Rückstandes muß mindestens 0,073 g betragen, was einem Mindestgehalte von 2,2 Prozent Hydrastin entspricht.

Bilsenkrautextrakt [Extractum Hyoscyami]. 3 g Bilsenkrautextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 g Wasser und 5 g absolutem Alkohol, fügt 70 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln 5 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 50 g der ätherischen Lösung (= 2 g Bilsenkrautextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Äthers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man alsdann 10 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser, je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Aus der Anzahl der zur Sättigung des Hyoscyamins verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 0,001445 der Hyoscyamingehalt in 1 g des Bilsenkrautextrakts.

Die Gehaltsbestimmung des eingestellten Bilsenkrautextrakts erfolgt in der gleichen Weise, wie vorstehend beschrieben. Es müssen 6,5 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 3,5 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Hyoscyamins verbraucht werden, was einem Gehalte von 0,5 Hyoscyamin entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00289 g Hyoscyamin, Jodeosin als Indikator).

Opiumextrakt [Extractum Opii]. 3 g Opiumextrakt löst man in 40 g Wasser, versetzt die Lösung unter Vermeidung starken Schüttelns mit 2 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser. 30 g des Filtrats (= 2 g Opiumextrakt) versetzt man in einem Kölbchen unter Umschwenken mit 10 ccm Essigäther und noch 5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser, schüttelt 10 Minuten lang kräftig, fügt hierauf noch 20 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen zurückgebliebenen, wässerigen Flüssigkeit nochmals 10 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Kölbchen und Filter trocknet man bei 100°, löst dann die Kristalle in 25 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure, gießt die Lösung in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, wäscht Filter und Kölbchen sorgfältig mit Wasser nach und verdünnt die Lösung auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 1 g Opiumextrakt) in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase ab und fügt etwa 50 ccm Wasser und so viel Äther hinzu, daß die Ätherschicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht. Nach Zusatz von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatze die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Aus der Anzahl der zur Sättigung des Morphins verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 0,02852 der Morphingehalt in 1 g des Opiumextrakts.

Die Gehaltsbestimmung des eingestellten Opiumextrakts erfolgt in der gleichen Weise, wie vorstehend beschrieben. Es müssen 5,5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sei, so daß 7 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Morphins verbraucht werden, was einem Gehalte von 20 Prozent Morphin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Jodeosin als Indikator).

Brechnußextrakt [Extractum Strychni]. 1,2 g Brechnußextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 ccm Wasser, 5 ccm absolutem Alkohol und 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1+4) unter gelindem Erwärmen auf, gibt zu dieser Lösung nach dem Erkalten 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g des Chloroformäthergemisches (= 0,8 g Brechnußextrakt) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen

dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf nach Zusatz von noch so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 50 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Farbe angenommen hat. Hierzu müssen 14,8 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 35,2 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Alkaloidgehalte von 16 Prozent entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00364 g Strychnin und Brucin zu gleichen Teilen, Jodeosin als Indikator).

Tollkirschenblätter [Folia Belladonnae]. 20 g fein gepulverte Tollkirschenblätter übergießt man in einem Arzneiglase mit 120 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natronlauge und 5 g Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 60 g der ätherischen Lösung (= 10 g Blätter) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Äthers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 49) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 49), die zuvor zum weiteren Nachspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man alsdann 20 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, hinzufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 9,6 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 10,4 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Alkaloids verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,3 Prozent Hyoscyamin entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00289 g Hyoscyamin, Jodeosin als Indikator).

Bilsenkrautblätter [Folia Hyoscyami]. 20 g fein gepulverte Bilsenkrautblätter übergießt man in einem Arzneiglase mit 120 g Äther sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natronlauge und 5 g Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 60 g (= 10 g Bilsenkrautblätter) der ätherischen Lösung durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Äthers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 49) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 49), die zuvor zum weiteren Nachspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man alsdann 10 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, hinzufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 7,6 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 2,4 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Alkaloids verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,07 Prozent Hyoscyamin entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00289 g Hyoscyamin, Jodeosin als Indikator).

Opium. Man reibt 7 g mittelfein gepulvertes Opium mit 7 g Wasser an, spült die Mischung mit Wasser in ein Kölbchen und bringt sie durch weiteren Wasserzusatz auf das Gewicht von 63 g. Nachdem die Mischung unter häufigem Umschütteln 1 Stunde lang gestanden hat, filtriert man sie durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser, setzt zu 42 g des Filtrats (= 4,88 g Opium), unter Vermeidung starken Schüttelns, 2 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert das Gemisch sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 36 g des Filtrats (= 4 g Opium) versetzt man unter Umschwenken mit 10 ccm Essigäther und noch 5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser. Alsdann verschließt man das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 2 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigätherschicht mög-

lichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen zurückgebliebenen wässerigen Flüssigkeit nochmals 10 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen, und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 25 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure, gießt die Lösung in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, wäscht Filter, Kölbchen und Stöpsel sorgfältig mit Wasser nach und verdünnt die Lösung schließlich auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 2 g Opium) in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase ab und fügt etwa 50 ccm Wasser und so viel Äther hinzu, daß die Ätherschicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht. Nach Zusatz von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 4,1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 8,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Morphins verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 12 Prozent Morphin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Jodeosin als Indikator).

Opiumpulver (Opium pulveratum). Man reibt 7 g Opiumpulver mit 7 g Wasser an, spült die Mischung mit Wasser in ein Kölbchen und bringt sie durch weiteren Wasserzusatz auf das Gewicht von 63 g. Nachdem die Mischung unter häufigem Umschütteln 1 Stunde lang gestanden hat, filtriert man sie durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser, setzt zu 42 g des Filtrates (= 4,88 g Opiumpulver), unter Vermeidung starken Schüttelns, 2 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser und filtriert das Gemisch sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Kölbchen. 36 g des Filtrats (= 4 g Opiumpulver) versetzt man unter Umschwenken mit 10 ccm Essigäther und noch 5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser. Alsdann verschließt man das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 20 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen zurückgebliebenen wässerigen Flüssigkeit nochmals 10 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 25 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure, gießt die Lösung in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, wäscht Filter, Kölbchen und Stöpsel sorgfältig mit Wasser nach und verdünnt die Lösung schließlich auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 2 g Opiumpulver) in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase ab und fügt etwa 50 ccm Wasser und so viel Äther hinzu, daß die Ätherschicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht. Nach Zusatz von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu müssen 5,5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 7 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Morphins verbraucht werden, was einem Gehalte von 10 Prozent Morphin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Jodeosin als Indikator).

Brechwurzel (Radix Ipecacuanhae). 12 g fein gepulverte Brechwurzel übergießt man in einem Arzneiglase mit 90 g Äther und 30 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natriumkarbonatlösung und 5 g Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 60 g der Chloroformäthermischung (= 6 g Brechwurzel) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert die Flüssigkeit ab. Den Rückstand erwärmt man mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert die Lösung durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Scheidetrichter (I), wiederholt das Ausziehen des Rückstandes noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter und wäscht das Kölbchen und das Filter gut mit Wasser nach. Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigtem Chloroformauszügen fügt man 10 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt die Chloroformäthermischung noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 3 g Brechwurzel) in einen Kolben ab, fügt etwa 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Haematoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, bis die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 2,6 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 2,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 1,99 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02482 g Alkaloide, berechnet auf Emetin, Haematoxylin als Indikator).

Hydrastisrhizom (Rhizoma Hydrastis). 6 g mittelfein gepulvertes Hydrastisrhizom übergießt man in einem Arzneiglase mit 60 g Äther und nach kräftigem Umschütteln mit 10 ccm Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 40 g von der Ätherlösung (= 4 g Hydrastisrhizom) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert den Äther ab. Den Rückstand erwärmt man mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert die Lösung durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen noch zweimal mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter in den Scheidetrichter und wäscht das Filter mit wenig Wasser nach. Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 40 ccm Äther, schüttelt das Gemisch kräftig durch, fügt Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort noch 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die wässerige Flüssigkeit abfließen, schüttelt die in dem Scheidetrichter zurückgebliebene Ätherlösung nochmals um und mißt nach abermaliger Klärung davon 30 ccm (= 3 g Hydrastisrhizom) ab. Diese läßt man alsdann in einem gewogenen, leichten Kölbchen bei mäßiger Wärme verdunsten und trocknet den Rückstand bei 100° bis zum gleichbleibenden Gewichte. Die Menge des Rückstandes muß mindestens 0,075 g betragen, was einem Mindestgehalte von 2,5 Prozent Hydrastin entspricht.

Brechnuß (Semen Strychni). 15 g mittelfein gepulverte Brechnuß übergießt man in einem Arzneiglase mit 50 g Äther und 50 g Chloroform sowie nach kräftigem Um-

schütteln mit 50 g Natronlauge und 5 g Wasser und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 100 g der Chloroformätherlösung (= 10 g Brechnuß) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^{2}/_{3}$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter (I) und schüttelt hierauf nach Zusatz von noch so viel Äther, daß die Chloroformätherlösung auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäure in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 10 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm. Von dieser Lösung mißt man 50 ccm (= 5 g Brechnuß) ab, bringt sie in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase und fügt etwa 50 ccm Wasser und so viel Äther hinzu, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht. Nach Zusatz von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^{1}/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 15,6 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 34,4 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 2,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^{1}/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00364 g Strychnin und Bruzin zu gleichen Teilen, Jodeosin als Indikator).

Chinatinktur (Tinctura Chinae). 50 g Chinatinktur dampft man in einem gewogenen Schälchen auf 10 g ein, bringt diesen Rückstand unter Nachspülen mit 5 g absolutem Alkohol in ein Arzneiglas, fügt 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Durchschütteln 5 ccm Natriumkarbonatlösung, die zuvor zum weiteren Nachspülen des Schälchens benutzt wurden, hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g der Chloroformäthermischung (= 33,33 g Chinatinktur) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert die Flüssigkeit ab. Den Rückstand erwärmt man mit 20 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert die Lösung durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Scheidetrichter (I), wiederholt das Ausziehen des Rückstandes zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter und wäscht das Kölbchen und das Filter gut mit Wasser nach. Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man hierauf mit 10 ccm Chloroform, fügt Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung, die durch gelindes Erwärmen beschleunigt werden kann, läßt man das Chloroform in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den ver-

einigten Chloroformauszügen fügt man 20 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm, nachdem man vorher etwa 0,01 g frisch ausgeglühte Tierkohle hinzugesetzt hat. Nach vollständiger Entfärbung filtriert man durch ein kleines trockenes Filter, mißt von dem Filtrate 50 ccm (= 16,67 g Chinatinktur) ab, fügt 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschütteln in Rötlichviolett übergehende Färbung annimmt. Hierzu dürfen höchstens 6 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,74 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonin, Hämatoxylin als Indikator).

Zusammengesetzte Chinatinktur [Tinctura Chinae composita]. 50 g zusammengesetzte Chinatinktur dampft man in einem gewogenen Schälchen auf 10 g ein, bringt diesen Rückstand unter Nachspülen mit 5 g absolutem Alkohol in ein Arzneiglas, fügt 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Durchschütteln, 5 ccm Natriumkarbonatlösung, die zuvor zum weiteren Nachspülen des Schälchens benutzt wurden, hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g des Chloroformäthergemisches (= 33,33 g zusammengesetzte Chinatinktur) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert die Flüssigkeit ab. Den Rückstand erwärmt man mit 20 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert die Lösung durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Scheidetrichter (I), wiederholt das Ausziehen des Rückstandes zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter und wäscht das Kölbchen und das Filter gut mit Wasser nach. Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man hierauf mit 10 ccm Chloroform, fügt Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung, die durch gelindes Erwärmen beschleunigt werden kann, läßt man das Chloroform in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 20 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang aus, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf 100 ccm, nachdem man vorher etwa 0,01 g frisch ausgeglühte Tierkohle hinzugesetzt hat. Nach vollständiger Entfärbung filtriert man durch ein kleines, trockenes Filter, mißt von dem Filtrate 50 ccm (= 16,67 g zusammengesetzte Chinatinktur) ab, fügt 50 ccm Wasser und die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist hinzu und läßt unter Umschwenken so viel $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, daß die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschütteln in Rötlichviolett übergehende Färbung annimmt. Hierzu dürfen höchstens 8 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 2 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,37 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonin, Hämatoxylin als Indikator).

Brechwurzeltinktur [Tinctura Ipecacuanhae]. 50 g Brechwurzeltinktur dampft man in einem gewogenen Schälchen auf 10 g ein, bringt diesen Rückstand unter Nachspülen mit 5 g absolutem Alkohol in ein Arzneiglas, fügt 20 g Chloroform und 50 g Äther sowie nach kräftigem Durchschütteln 5 ccm Natriumkarbonatlösung, die zuvor zum weiteren Nachspülen des Schälchens benutzt wurden, hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach vollständiger Klärung filtriert man 50 g des Chloroformäthergemisches (= 33,33 g Brechwurzeltinktur) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeiten in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf das Gemisch nach Zusatz von noch so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einen Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen fügt man 50 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther hinzu, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 500 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Hierauf fügt man die frisch bereitete Lösung eines Körnchens Hämatoxylin in 1 ccm Weingeist sowie 50 ccm Wasser hinzu und läßt unter Umschwenken so lange $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge zufließen, bis die Mischung eine stark gelbe, beim kräftigen Umschwenken rasch in Bläulichviolett übergehende Färbung angenommen hat. Hierzu dürfen höchstens 2,4 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 26 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,194 Prozent Alkaloiden, berechnet auf Emetin, entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,002482 g Emetin, Hämatoxylin als Indikator).

Safranhaltige Opiumtinktur [Tinctura Opii crocata] und **Einfache Opiumtinktur** [Tinctura Opii simplex]. 50 g Opiumtinktur dampft man in einem gewogenen Schälchen auf 15 g ein, verdünnt alsdann mit Wasser bis zum Gewichte von 38 g und fügt unter Umschwenken 2 ccm einer Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser hinzu. Das Gemisch filtriert man sofort durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Kölbchen und setzt zu 32 g des Filtrats (= 40 g Opiumtinktur) unter Umschwenken 10 ccm Essigäther und 5 ccm der Mischung von 17 g Ammoniakflüssigkeit und 83 g Wasser hinzu, verschließt das Kölbchen, schüttelt den Inhalt 10 Minuten lang, fügt hierauf noch 20 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem, leichtem Umschwenken eine Viertelstunde lang stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser, gibt zu der im Kölbchen zurückgebliebenen wässerigen Flüssigkeit nochmals 10 ccm Essigäther, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wänden des Kölbchens

haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm mit Äther gesättigtem Wasser nach. Nachdem das Kölbchen gut ausgelaufen und das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 25 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure, gießt die Lösung in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt und wäscht Filter, Kölbchen und Stöpsel sorgfältig mit Wasser nach.

Bei safranhaltiger Tinktur lautet die weitere Vorschrift wie folgt: Hierauf fügt man der Lösung etwa 0,01 g frisch ausgeglühte, reine Tierkohle hinzu, schüttelt kräftig und verdünnt die entfärbte Flüssigkeit schließlich auf 100 ccm. Nach dem Filtrieren durch ein trockenes Filter in ein trockenes Gefäß mißt man alsdann von dem Filtrat 50 ccm (= 20 g safranhaltige Opiumtinktur) in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase ab.

Bei einfacher Tinktur wird dagegen wie folgt verfahren:

Man verdünnt die Lösung schließlich auf 100 ccm und mißt von dieser Lösung 50 ccm (= 20 g einfache Opiumtinktur) in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase ab.

Bei beiden Tinkturen wird dann konform auf folgende Art verfahren:

Man fügt etwa 50 ccm Wasser und so viel Äther hinzu, daß die Ätherschicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht. Nach Zusatz von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^{1}/_{10}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatz die Mischung kräftig umschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Färbung angenommen hat. Aus der Anzahl der zur Sättigung des Morphins verbrauchten Kubikzentimeter $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 0,1425 der Morphingehalt in 100 g Opiumtinktur.

Die Gehaltsbestimmung der eingestellten einfachen Opiumtinktur erfolgt in der gleichen Weise, wie vorstehend beschrieben. Es müssen 5,5 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 7 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Morphins verbraucht werden, was einem Gehalte von 1 Prozent Morphin entspricht (1 ccm $^{1}/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Jodeosin als Indikator).

Brechnußtinktur [Tinctura Strychni]. 50 g Brechnußtinktur dampft man nach Zusatz von 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 4) in einem gewogenen Schälchen auf 10 g ein, bringt den Rückstand unter Nachspülen mit 5 g absolutem Alhohol in ein Arzneiglas, gibt 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung, die zuvor zum weiteren Nachspülen des Schälchens benutzt wurden, hinzu und läßt unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 50 g Äther hinzu, schüttelt kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 50 g des Chloroformäthergemisches (= 33,33 g Brechnußtinktur) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^{2}/_{3}$ davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter (I), spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm eines Gemisches von 2 Teilen Chloroform und 5 Teilen Äther, dann einmal mit 10 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99) nach, gießt auch diese Flüssigkeit in den Scheidetrichter und schüttelt hierauf nach Zusatz von noch so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die Salzsäurelösung in einem Scheidetrichter (II) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm verdünnter Salzsäure (1 + 99), die zuvor zum weiteren Ausspülen des Kölbchens verwendet wurden.

Die vereinigten Salzsäureauszüge versetzt man mit 5 ccm Chloroform, fügt Natriumkarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und schüttelt das Gemisch sofort 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man den Chloroformauszug in einen Scheidetrichter (III) abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Chloroform. Zu den vereinigten Chloroformauszügen

fügt man 40 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure und so viel Äther, daß das Chloroformäthergemisch auf der Salzsäure schwimmt, und schüttelt 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung filtriert man die saure Flüssigkeit durch ein kleines, mit Wasser angefeuchtetes Filter in eine etwa 200 ccm fassende Flasche aus weißem Glase, schüttelt das Chloroformäthergemisch noch dreimal mit je 10 ccm Wasser je 2 Minuten lang, filtriert auch diese Auszüge durch dasselbe Filter, wäscht mit Wasser nach und verdünnt die gesamte Flüssigkeit mit Wasser auf etwa 100 ccm.

Nach Zusatz von so viel Äther, daß dessen Schicht die Höhe von etwa 1 cm erreicht, und von 10 Tropfen Jodeosinlösung läßt man alsdann so lange $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge, nach jedem Zusatze die Mischung kräftig durchschüttelnd, zufließen, bis die untere, wässerige Schicht eine blaßrote Farbe angenommen hat. Hierzu müssen 17,1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß 22,9 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Alkaloidgehalte von 0,25 Prozent entspricht (1 ccm $^1/_{100}$-Normal-Salzsäure = 0,00364 g Strychnin und Bruzin zu gleichen Teilen, Jodeosin als Indikator).



Namenregister.

Sachregister.

